BEHANDLUNG VON HAEMOPHILIE A-KINDERN UND -JUGENDLICHEN ÜBER EINEN ZEITRAUM VON 8 JAHREN

Blutungsfrequenz, Blutungslokalisationen, Blutungsfolgen seit Einführung der Substitutionstherapie

Ulrike Brigida Graubner

1981

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. K. BETKE

BEHANDLUNG VON HAEMOPHILIE A-KINDERN UND -JUGENDLICHEN ÜBER EINEN ZEITRAUM VON 8 JAHREN

Blutungsfrequenz, Blutungslokalisationen, Blutungsfolgen seit Einführung der Substitutionstherapie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt an

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrike Brigida G R A U B N E R

aus Lüneburg

München 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.7.81

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern
und Geschwistern
und
Frau Elisabeth Japing

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547022_0004

A. EINLEITUNG

B. LITERATURÜBERSICHT

1. Geschichte der Haemophilie
2. Definition der Haemophilie
3. Vorkommen und Vererbung der Haemophilie
4. Subtypen der Haemophilie
5. Pathophysiologie der Haemophilie
6.1. Erstmanifestation
6.2. Blutungen der Gesichtsweichteile und der Nase
6.3. Zahnblutungen und Blutungen im Bereich des Mundbodens
6.4. Muskelblutungen
6.5. Sonstige Blutungslokalisationen
Nierenblutungen
Gastrointestinale Blutungen
Intrakranielle und spinale Blutungen
6.6. Verletzungsblutungen
6.7. Gelenksblutungen
7. Therapie der Haemophilie
7.1. Entwicklung der Substitutionstherapie
7.2. Aufstellung F.VIII-haltiger Substitutionsmittel
7.3. Lokale Blutstillungsmaßnahmen
7.4. Prednisontherapie
7.5. Orthopädische Therapiemaßnahmen
8. Nebenwirkungen der Substitutionstherapie
8.1. Unverträglichkeitsreaktionen und Substitution
8.2. Blutungsneigung nach hochdosierter Substitutionstherapie
8.3. Immunhaemolyse
8.4. Hemmkörperbildung
8.5. Transfusionshepatitis

C. METHODIK, PATIENTENGUT UND THERAPIE

1. Methodik der Studie
2. Patientengut
3. Labormethoden

4. Therapie von Blutungsereignissen
4.1. Lebensbedrohliche Blutungen
4.2. Gelenksblutungen
4.3. Muskelblutungen
4.4. Weichteilblutungen
4.5. Nasenbluten
4.6. Spontane Blutungen in den Urogenitaltrakt
4.7. Operative Eingriffe
4.8. Dauertherapie

D. ERGEBNISSE

1. Weichteilblutungen Gesichts-Nasen-Rachen-Raum
2. Muskelblutungen
3. Gelenksblutungen
3.1. Hand-, Hüft-, Schulter-, Finger- und Zehengelenke
3.2. Sprunggelenke
3.3. Kniegelenke
3.4. Ellenbogengelenke
4. Folgen von Gelenksblutungen für die Extremitätenfunktion
4.1. Untere Extremität
4.1.1. Sprunggelenke
4.1.2. Kniegelenke
4.2. Obere Extremität
5. Sonstige Blutungsereignisse
5.1. Blutungen nach Unfällen, Operationen, intrakranielle Blutungen
5.2. Abdominelle Blutungen
6. Nebenwirkungen der Substitutionsbehandlung
6.1. Unverträglichkeitsreaktionen bei Substitutionsbehandlungen
6.2. Blutungen und haemolyt. Anämie bei hochdosierter Substitutionsbehandlung
6.3. Ausbildung von Hemmkörpern gegen F.VIII nach Substitutionsbehandlung
6.4. Hepatitits bei substituierten Haemophilie A-Patienten

E. DISKUSSION

1. Patientengut und Methodik
2. Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur
2.1. Weichteilblutungen im Kopfbereich
2.2. Muskelblutungen
2.3. Gelenksblutungen
2.4. Sonstige Blutungen
2.5. Nenbenwirkungen der Substitutionstherapie

F. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

G. ZUSAMMENFASSUNG

H. LITERATURVERZEICHNIS

I. LEBENSLAUF

A. Einleitung

Mit Einführung der intravenösen Substitution von Faktoren-Konzentration bei angeborenen Gerinnungs-Defekten begann eine neue Epoche der gezielten Therapie von Blutungsereignissen bei Haemophilie-Patienten. Von dieser Zeit an sollten sich Lebenserwartung, lebenslange Behindertung und Lebensqualität von Patienten mit Haemophilie entscheidend gebessert haben. Insbesondere die frühzeitige Behandlung von Blutungen mit dem Erfolg raschen Blutungsstillstands, der Verzicht auf langwierige stationäre Behandlungen durch die Verfügbarkeit schnell löslicher und problemlos zu injizierender Faktoren-Konzentrate verbesserten auch die Ausbildungssituation der kindlichen und jugendlichen Patienten, da weitgehend ambulant behandelt werden konnte. Erstaunlicherweise liegen zusammenfassende Darstellungen über den Erfolg der Behandlung von Blutungsereignissen seit Einführung der Substitionstherapie an größeren Patientengruppen nur ganz vereinzelt vor. Es wurde daher für wichtig erachtet, am Patientengut des Haemophilie-Zentrums in der Kinderklinik der Universität München im Dr. von Haunerschen Kinderspital eine solche zusammenfassende Darstellung über einen längeren Zeitraum, von 1968 bis einschließlich 1976, zu erarbeiten. Die Schwerpunkte in der vorliegenden Untersuchung waren Altersabhängigkeit von Blutungslokalisationen und Blutungshäufigkeiten sowie Blutungsfolgen trotz der Substitutionstherapie. Auf die Nebenwirkungen der Substitutionstherapie wurde besonderes Augenmerk gelegt. Weiterhin wurde versucht, diese Kriterien bei vornehmlich im Haemophilie-Behandlungszentrum selbst behandelten ("zentrumsnahen") Patienten und vorwiegend durch den betreuenden Hausarzt behandelten ("zentrumsfernen") Patienten auszuwerten und gegenüberzustellen.

B. Literaturübersicht

1. Geschichte der Haemophilie

Die Haemophilie ist die am längsten bekannte hämorrhagische Diathese. So finden sich bereits im Talmud Hinweise auf den Verblutungstod der Söhne von Schwestern. Demnach muß die Haemophilie im Volk der Juden bereits im 2. Jahrhundert vorgekommen sein. Die Unkenntnis über die Ursache der Blutungsneigung, das rätselhafte Auftreten der Krankheit in vielen Generationen und die Machtlosigkeit der Ärzte haben der Krankheit lange Zeit eine furchterregende und geheimnisvolle Bedeutung beigemessen.

1803 verwendete J.C. OTTO erstmals den Begriff "Bluter". Auf den besonderen Erbgang der Bluterkrankheit haben als erste ebenfalls J.C. OTTO in den USA (1803) und CH.NASSE in Bonn (1920) hingewiesen. Der klinische Begriff der "Haemophilie" soll erstmals von J. SCHÖNLEIN anläßlich einer Vorlesung in Würzburg geprägt worden sein. Sein Schüler, F. HOPF, publizierte 1828 seine Doktorarbeit mit dem Thema: " Die Haemophilie und die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen."

Die ersten Arbeiten über Bluterkranke waren rein klinische und beinhalteten wenige oder keine Laboratoriums-Ergebnisse. Erst 1892 wies WRIGHT auf die abnorm verlängerte Gerinnungszeit und damit auf ein Hauptkriterium der Haemophilie hin (48). 40 Jahre lang blieb dann die Gerinnungszeitbestimmung, die meist uneinheitlich und nur grob durchgeführt wurde, der einzige Weg zur Bestätigung der Diagnose der Haemophilie.

Eine neue Phase der Haemophilieforschung setzte 1937 mit der Einführung der Einstufen-Prothrombin-Zeit-Bestimmung ein. Diese Untersuchungsmethode brachte den Nachweis, daß bei der Haemophilie der Defekt in der Thromboplastinphase der Gerinnung liegt (29). 1936 wiesen PATEK et al. (28) nach, daß der Gerinnungsdefekt auf dem Mangel eines gerinnungsaktiven Eiweißkörpers des Blutplasmas beruht, den sie "Antihaemophiles Globulin " (AHG) nannten.

1939 machte BRINKHOUSE die wichtige Beobachtung, daß beim Gerinnungsvorgang Hämophiler nur wenig Prothrombin verbraucht wird. Diese Entdeckung ließ sich 1947 mit der Einführung des Prothrombinkonsumptionstests bestätigen. Es konnte dabei gezeigt werden, daß sich Thromboplastin im Blut nicht vorgebildet findet, sondern Thromboplastin erst durch das Zusammenwirken der Blutplättchen mit einem Plasma-Faktor zustande kommt, welcher den Haemophilen fehlt.

Ein weiteres, bedeutendes Ereignis fällt in das Jahr 1952. Frau R. BIGGS, sowie AGGELER gelang der Nachweis, daß der Haemophilie kein einheitlicher Gerinnungsdefekt zugrundeliegt. Sie fanden bei einem Teil ihrer Patienten den 1936 von PATEK et al. beschriebenen Gerinnungsdefekt, bei einem anderen Teil den Mangel eines anderen Gerinnungsfaktors. Ersterer wurde fortan als "Plasmagerinnungsfaktor VIII ", letzterer als "Gerinnungsfaktor IX " bezeichnet. Die Häufigkeitsverteilung von Haemophilie A (=F.VIII-Mangel) zu Haemophilie B(=F.IX-Mangel) betrug 85% zu 15%.

2. Definition der Haemophilie

Die Haemophilie - die häufigste plasmatische Gerinnungsstörung - ist ein rezessiv vererbtes, geschlechtsgebundenes Leiden männlicher Individuen, welches auf einer abnormen Blutungsneigung infolge eines angeborenen Mangels oder Fehlens von Gerinnungsfaktor VIII, bzw. IX beruht.

3. Vorkommen und Vererbung der Haemophilie

Haemophilie wird bei allen Rassen gefunden. Ihre Häufigkeit beträgt 2-10 auf 100 000 Personen. Sie weist einen geschlechtsgebundenen, rezessiven Erbgang auf, wobei die Männer manifest erkranken, während die Erkrankung durch phänotypisch gesunde Frauen, die sog. "Konduktorinnen" übertragen wird. Das Haemophilie-Gen ist also im X-Chromosom lokalisiert.
Die Söhne eines Bluters sind gesund, während sämtliche Töchter Konduktorinnen sind. Die Kinder eine Konduktorin mit einem gesunden Mann tragen statistisch zu 50% das kranke Gen, und zwar sind

statistisch die Hälfte der Töchter Konduktorinnen, die Hälfte der Söhne Bluter. Aus der Ehe einer Konduktorin mit einem Bluter kann eine homozygote weibliche haemophile Anlageträgerin, eine echte Bluterin entstehen. Die Konstellation ist aber extrem selten, jedoch bereits beschrieben (3,11,47). Die erniedrigte F.VIII- oder F.IX-Konzentration ist innerhalb einer Familie konstant, der Erbdefekt wird also quantitativ auf die nächste Generation übertragen, ist damit genetisch determiniert.Nicht bei allen Patienten läßt sich die familiäre Belastung anamnestisch nachweisen. Man bezeichnet diese Fälle als sporadisch. Auch durch exakte Untersuchung der Gerinnungsparameter hat sich erweisen lassen, daß in bisher gesunden Familien ein Bluter auftreten kann, was als spontane Mutation aufzufassen ist. Die Mutationsrate beträgt $4{,}1 \times 10^{-5}$ (12).

4. Subtypen der Haemophilie

Der Schweregrad der Erkrankung ist verschieden. Man unterscheidet (nach BRINKHOUS, 6) zwischen

1. schwerer Haemophilie mit einer Restaktivität von
   0 - 1% F.VIII- oder F.IX-Aktivität,
2. mittelschwerer Haemophilie mit einer Restaktivität von
   >1 - 5% F.VIII - oder F. IX-Aktivität,
3. leichter Haemophilie mit einer Restaktivität von
   >5 - 15% F.VIII - oder F. IX-Aktivität und
4. Subhaemophilie mit einer Restaktivität von
   15 - 60% F.VIII - oder F. IX-Aktivität.

Die Faktor VIII-Aktivitäten Gesunder liegen bei ca. 60 - 160%. die F. IX-Aktivitäten Gesunder im vergleichbaren Bereich.

5. Pathophysiologie der Haemophilie

Der plasmatische Gerinnungsvorgang erfolgt in 2 zeitlich gestaffelten Phasen. Die zweite spätere Phase betrifft die Umwandlung des im Plasma vorhandenen löslichen Proteins Fibrinogen in das unlösliche Fibrin. Dieser Vorgang geschieht unter Einwirkung des zentralen

Gerinnungsfermentes Thrombin, welches in der ersten Gerinnungsphase entsteht. Im Plasma findet sich normalerweise nur dessen inaktive Vorstufe, das Prothrombin. Die Umwandlung zum fermentaktiven Thrombin geschieht entweder unter der Einwirkung bluteigener Stoffe ("Endogenes Gerinnungssystem ") oder von extravaskulären aus dem Gewebe stammenden Faktoren ("Exogenes Gerinnungssystem ").

Fehlt der Faktor VIII, bzw. IX oder ist er nur in ungenügender Menge vorhanden, so versagt das Endogene System der Blutgerinnung, das Exogene System allein reicht aber nicht aus, um eine wirksame Blutgerinnung gewährleisten zu können. Der bei der Haemophilie verzögerte Gerinnungsablauf weist darauf hin, daß der vom Endogenen Gerinnungssystem gebildete Aktivator bei der Haemophilie gar nicht oder nur in geringen Mengen zur Verfügung steht, wodurch eine nur langsame, ungenügende Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin zustande kommt.

Die haemophile Gerinnungsstörung äußert sich in einem ganz charakteristischen Blutungsverhalten: nach meist normaler Blutungszeit kommt es zunächst zum Sistieren der Blutung. Aber schon nach kurzer Zeit folgt die typische Nachblutung, die stundenlang andauern kann. Die primäre Blutstillung- meßbar durch die Blutungszeit - welche durch das Zusammenwirken von Thrombozyten, freiwerdendem Gewebsthromboplastin, Vasokonstriktion und weiteren blutstillenden Faktoren zustande kommt, ist beim Haemophilen intakt. Erst bei Sistieren der Vasokonstriktion, Ansteigen des Blutdruckes und mechanischer Verletzung des primären Thrombozyten-Pfropfes kommt es zur Nachblutung. Das zur Festigung des endgültigen Gerinnsels notwendige Plasmathromboplastin kann wegen des Gerinnungsdefektes nicht gebildet werden.

Laborchemisch zeichnet sich die Gerinnungsstörung bei der Haemophilie im wesentlichen durch die Verlängerung der Gerinnungszeit und der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT), sowie durch einen verzögerten Prothrombinverbrauch bei normaler Prothrombin- und Blutungszeit aus. Die Abgrenzung einer Haemophilie A von einer Haemophilie B und die Determinierung des Schweregrades ist nur durch die quantitative Bestimmung

der F.VIII- bzw. F.IX-Restaktivität möglich.

6. Klinik der Haemophilie

Das klinische Bild der Haemophilie A und B ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, d.h. von der Restaktivität von Gerinnungsfaktor VIII, bzw. Gerinnungsfaktor IX. Das für die Krankheit typische Erscheinungsbild: spontan anmutende, bzw. durch minimale Traumen bedingte Blutungen- beim Gerinnungsgesunden ohne jegliche klinische Manifestationen- in die Haut, Gelenke, Muskulatur, in Bereich von Nase, Mundhöhle, Magen-Darmtrakt und Nieren ist fast ausschließlich bei der schweren und mittelschweren Haemophilie zu finden. Bei höheren Restaktivitäten für F.VIII, bzw. F. IX nimmt die Krankheit einen zunehmend leichteren Verlauf. Ist eine Blutung traumatisch bedingt, so steht ihr Ausmaß häufig in keinem Verhältnis zur auslösenden Wirkung. Kleinste Traumata, die ständig auf den gesunden Organismus einwirken und ohne Folgen bleiben, können für einen Haemophilen bereits folgenschwer sein. Die auslösende Ursache wird vom Patienten oft selbst nicht beachtet oder überhaupt nicht bemerkt. Nach Verletzungen - sowie auch nach chirurgischen Eingriffen- ist eine abnorm verlängerte Blutungsdauer typisch(43). Charakteristisch für den Verlauf der Haemophilie ist der Wechsel von Phasen häufiger Blutungsereignisse mit blutungsfreien Intervallen. Die Ursache dafür ist noch unklar. Einige Patienten geben eine jahreszeitliche Abhängigkeit der Blutungsphasen an. Diese Beobachtungen wurden in Studien von BARTHELS et al. (5) und JENDRITZKY et al. (13) bestätigt. Möglicherweise spielen auch körperliche Ermüdungen und psychische Belastungssituationen eine Rolle hinsichtlich neuer Blutungsereignisse (43).

7. Erstmanifestation

Auffälligerweise macht sich die Haemophilie selbst bei schweren Fällen nur selten schon während der Geburt oder im Neugeborenenalter bemerkbar. Möglicherweise werden diejenigen Organe, welche in diesem Zeitabschnitt besonders blutungsanfällig sind, wie Gehirn und Nabelstumpf, durch ihren hohen Gehalt an Gewebsthromboplastin vor Blutungen geschützt (43). Ab etwa dem 2. Lebensjahr kommt es zum

Auftreten erster Blutungen, die entweder Folge kleinerer Verletzungen sein können oder mit der motorischen Aktivität des Kleinkindes im Zusammenhang stehen. Generell kann man feststellen, daß ab 2. bis 3. Lebensjahr typische Blutungen in grundsätzlich alle Körperbereiche auftreten können. Es gibt jedoch wohl eine charakteristische altersspezifische Häufung haemophiler Blutungsereignisse, die in einigen Studien mit zum Teil wiedersprüchlichen Ergebnissen untersucht worden sind (5,18). In der folgenden Beschreibung der klinischen Ausprägung der Haemophilie- gegliedert nach Blutungslokalisation- werden die bislang vorliegenden Befunde zusammengefaßt:

6.2. Blutungen der Gesichtsweichteile und der Nase:

Sie sind charakteristisch für die ersten Lebensjahre bis zu 8 Jahren (18) und werden oft durch Bißverletzungen der Lippe, Wange, Zunge, durch Zungenbandverletzungen oder durch Rhinitiden hervorgerufen. Auslösend kann in diesem Lebensalter z.B. Spielzeug oder auch scharfkantiges Wohnungsmobiliar sein. Derartige Blutungsereignisse sind meist nicht bedrohlich, können aber u.U. zu tagelang andauernden Sickerblutungen, z.B. in die Mundhöhle führen.

6.3. Zahnblutungen und Blutungen im Bereich des Mundbodens:

Zahnblutungen und Zahnfleischblutungen können vorkommen in der Zeit des Zahndurchbruchs, zum Zeitpunkt des Zahnwechsels oder im Rahmen der Behandlung kariöser Zähne; in der Phase des Zahnwechsels zwischen 6. und 8. Lebensjahr besonders häufig. Gefürchtet sind Mundbodenblutungen, speziell peripharyngale und peritracheale Blutungen. Sie können ähnlich wie Blutungen in die Muskulatur des Mundbodens und des Zungengrundes zu lebensbedrohlichen Situationen führen (20).

6.4. Muskelblutungen

Ein weiteres typisches Merkmal der Haemophilie ist die Muskelblutung. Sie kann im Bereich der Extremitätenmuskulatur Hämatome setzen, die je nach anatomischer Lage Gefäße und Nerven komprimieren und durch Infiltration der Muskulatur zu degenerativen Muskelveränderungen und Fibrose führen. Bei Kompression von Nerven durch das Hämatom kann sich das Bild einer peripheren Nervenläsion mit motorischen Lähmungs- und Sensibilitätsstörungen ergeben.

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Blutung in den M.ileopsoas, die gelegentlich akut einsetzende, intensive Schmerzen im Unterbauch mit Erbrechen, Völlegefühl und Symptomatik des akuten Abdomens verursacht, außerdem bei rechtsseitiger Lokalisation eine akute Appendicitis nur schwierig differentialdiagnostisch abgrenzen läßt. Allgemein treten Muskelblutungen in der gesamten Kindheit und Jugend auf (2 bis 17 Jahre) und haben keinen ausgesprochenen Altersgipfel. Vom 17. Lebensjahr an werden sie seltener (17).

6.6. Sonstige Blutungslokalisationen

Nierenblutungen, Blutungen in das ZNS und in den Magen-Darm-Trakt gehören zu seltenen, meist relativ spät sich einstellenden, nicht obligaten Symptomen der Haemophilie.

Die Nierenblutung tritt gewöhnlich ohne erklärbare Ursache auf und kann während Tagen, sogar Wochen anhalten. Hämaturien sind bei Haemophilen im allgemeinen harmloser Natur. Bei rezidivierenden Nierenblutungen besteht allerdings die Möglichkeit einer allmählichen Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Mikrothrombenbildung (43).

Gastrointestinale Blutungen

können durch Schleimhautläsion z.B. bei erosiver Gastritis und Magen- oder Duodenalulcera hervorgerufen werden. Beim Zustandsbild eines akuten Abdomens bei einem Haemophilen muß auch an eine intra- oder retroperitoneale Blutung gedacht werden (43).

Intrakranielle oder spinale Blutungen sind die Ausnahme. Diese Blutungen geht meist ein ernsteres Trauma voraus, sie haben oft einen fatalen Verlauf. Trotz ihrer akuten Seltenheit sollen intrakranielle Blutungen in den letzten beiden Jahrzehnten zur häufigsten haemophiliebedingten Todesursache geworden sein (43).

Blutungen in diese drei genannten Bereiche sind relativ selten. Nierenblutungen treten ab dem 7. Lebensjahr auf, Magen-Darmblutungen erst ab dem 13. Lebensjahr. Letztere scheinen mit zunehmendem Lebensalter eine leicht ansteigende Tendenz zu haben (17,43).

6.6 Verletzungsblutungen:

Die Häufigkeit abnormer Verletzungsblutungen ist ausgesprochen unterschiedlich; sie ist abhängig vom Temperament des haemophilen Patienten, von dessen Beruf, von vielen Umweltfaktoren. Verletzungsblutungen des Haemophilen zeigen einen charakteristischen Ablauf: die Blutung kommt zunächst nach meist normaler Blutungszeit zum Stehen, kurze Zeit darauf stellt sich die für die Haemophilie typische Nachblutung ein, die stundenlang anhalten kann. Exakte Häufigkeitsangaben, bzw. Zahlen zur Altersbevorzugung liegen nicht vor.

6.7 Gelenksblutungen:

Mit zunehmender Belastung des Skeletts durch das Gehen stellt sich bei schwerer und mittelschwerer Haemophilie das charakteristische Haemophilie-Symptom ein, die Gelenksblutung. Die Blutung erfolgt in das Gelenk oder in das periartikuläre Gewebe, bedingt eine sehr schmerzhafte Schwellung mit Bewegungseinschränkung und führt letztlich zur Schädigung des Knorpels, Bildung subchondraler Blutungszysten, Entrundung der Gelenkflächen, Oesteophytenbildung und schließlich zu bindegewebiger oder knöcherner Ankylosierung- dem anatomischen Substrat des chronischen Blutergelenkes. Die Entwicklung der hamophilen Arthropatie auf Grund alltäglicher, nicht lebensbedrohlicher rezidivierender Blutungen in häufig ein und dasselbe Gelenk ist heute ein zentrales Thema innerhalb der Haemophilie-Therapie geblieben, da sich mit ihr die bedrohliche Konsequenz einer bleibenden Körperbehinderung verbindet (17,20).

Absolut am häufigsten betroffen sind übereinstimmend nach Studien mehrerer Arbeitsgruppen (1,5,31,32) die Kniegelenke, die Sprunggelenke und die Ellenbogengelenke, Schulter- und Handgelenksblutungen und Blutungen in die kleinen Gelenke von Fingern und Zehen sind seltener. Hüftgelenksblutungen im Kindesalter sind geradezu eine Rarität; sie kommen nach LANDBECK höchstens bei 2% der Haemophilen vor (20).

Aufgegliedert nach Altersabhängigkeit ergibt sich nach bisherigen Studien folgendes Bild:
Im Alter von 2 - 5 Jahren werden zunächst die oberen Sprunggelenke betroffen. Die Neigung zu Sprunggelenksblutungen geht schließlich zurück. Kniegelenksblutungen können bereits im 2. Lebensjahr vorkommen, treten meist aber erst im späteren Kleinkindesalter auf und nehmen im Schul- und

Jugendalter zu (20,22). Sie führen besonders häufig zu Arthropathien und sind daher die häufigste Ursache einer schweren Körperbehinderung haemophiler Kinder. Ellenbogenblutungen werden gewöhnlich erst im Schulkindalter beobachtet.

Die beiden wichtigen Studien über altersabhängige Blutungsabhängigkeit kommen hinsichtlich der Entwicklung der Blutungshäufigkeit mit zunehmendem Alter zu unterschiedlichen Ergebnissen: die Untersuchungen von BARTHELS und GERSTEL (5) zeigen eine mit zunehmendem Alter auch zunehmende Blutungshäufigkeit in den bevorzugt betroffenen Gelenken. LANDBECK stellt dagegen einen nahezu regelmäßigen Rückgang der Gelenksblutungen nach dem 15./16. Lebensjahr fest (18).

7. Therapie der Haemophilie

7.1. Entwicklung der Substitutionstherapie

Der haemophile Patient war bis vor wenigen Jahrzehnten ständig vom Verblutungstod oder von schwerer Verkrüppelung bedroht. In den letzten 35 Jahren hat sich jedoch die Lebenssituation der Bluter entscheidend verbessert: während die mittlere Lebenserwartung 1943 nur 16,5 Jahre betrug, liegt sie etwa seit 1960 im Normbereich blutgesunder Menschen und steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung der Substitutionstherapie (18).

Der erste Schritt auf dem langen Wege zu unserer derzeitigen Substitutionstherapie bestand darin, daß in den Jahren von 1911 bis 1950 erstmalig Blutübertragungen bei Haemophilen erfolgten. Sie wurden ermöglicht durch die Entdeckung der menschlichen Blutgruppen von LANDSTEINER im Jahre 1901. Wenn auch der Erfolg noch äußerst bescheiden war, da Vollbluttransfusionen bestenfalls einen Faktor-VIII-Anstieg von 2% bewirken konnte, so war man damit doch dem vordringlichsten Ziel, der Erhaltung des Lebens, bereits ein Stück näher gekommen. Vor dieser Zeit erreichten nur 10% dieser Bluter das 21.Lebensjahr (18). Nach der Entdeckung im Jahr 1936, daß der Blutstillungsdefekt bei der Haemophilie auf dem Mangel eines gerinnungsfördernden Eiweißkörpers des Blutplasmas beruht (28), wurde die Konsequenz gezogen, Blutungsereignisse mit Plasma anstatt mit Vollblut zu therapieren. Es zeigten sich eindeutig bessere Behandlungsergebnisse. In der weiteren Forschung zur Therapie der Haemo-

philie stand das Bemühen im Mittelpunkt, aus Plasma diejenige Fraktion zu gewinnen, die den Faktor VIII enthält, um auf diese Weise höher konzentrierte Präparate herstellen zu können. Über eine F. VIII- Anreicherungsmethode mittels Alkoholfällung des Plasmas, später dann zusätzliche Anreicherung von F.VIII durch nachträgliche Glycinfällungsmethoden wurden ab etwa 1958 F.VIII-Konzentrate mit mehr als 1/8-Gehalt an F.VIII gegenüber ca. 2/3-Fibrinogen-Gehalt hergestellt (Cohn-Fraktion I-O). Die weitere Entwicklung von F.VIII-haltigen Plasmafraktionen erfolgte relativ rasch: 1964 beschrieben POOL et al. (30) das Verfahren der Kältefällung (=Kryopräzipation) von F.VIII, welches darauf beruht, daß beim Wiederauftauen tiefgefrorenen Plasmas zunächst Partikel ungelöst bleiben, die den Faktor VIII enthalten. Die Isolierung dieser Partikel und damit des Faktors VIII ist zu einem dominierenden Herstellungsverfahren von Faktor VIII-Konzentrat (= Kryopräzipitat") geworden. Im Rahmen der Bemühungen um noch höher konzentrierte AHG-Präparate wurden über eine Glycinfällung des Faktors VIII aus Kryopräzipat und später über eine Faktor-VIII-Fällung mit Polyäthylenglykol Präparate hergestellt, die noch höheren F.VIII-Gehalt aufweisen konnten. So entstand ein sehr hochkonzentriertes Faktor-VIII-Präparat, das nur noch wenig Fibrinogen enthält.

7.2. Aufstellung F.VIII-haltiger Substitutionsmittel

Frischplasma steht als gefriergetrocknetes, gut standardisiertes und lagerungsfähiges Präparat als "Antihaemophiles Plasma" (z.B. Fa.Immuno, Fa.Travenol) zur Verfügung. Um durch "Antihaemophiles Plasma" (AHP)-Verabreichung die F.VIII-Aktivität von 0 auf 20% anzuheben, ist eine Anfangsdosis von ca. 10 - 15 ml/kg erforderlich, also eine beträchtliche Plasmamenge.

Antihaemophiles Globulin-Konzentrat

Cohn-Fraktion I: F.VIII-Gehalt 8-fach gegenüber AHP.

Cohn-Fraktion I-0: F.VIII-Gehalt 7 - 20-fach gegenüber AHP.

Kryopräzipitat: F.VIII-Gehalt 5 - 12-fach gegenüber AHP. Hergestellt von vielen Blutbanken und industriell (z.B. Fa.Behring, Fa.Immuno).

Antihaemophiles Globulin-Methode II: F.VIII-Gehalt 7 - 15-fach gegenüber AHP.

Antihaemophile Globulin-Methode IV: F.VIII-Gehalt 30 - 45-fach gegenüber AHP (Fa. Travenol).

Artfremdes AHG (Schwein/Rind): Trotz F.VIII-Gehalt von ca. 20 -fach gegenüber AHP nur äußerst limitierte Anwendung bei Hemmkörper-Haemophilie wegen Antikörperbildung gegen artfremdes Eiweiß, z.B. Fa.Behring.

7.3. Lokale Blutstillungsmaßnahmen

Neben allgemeinen vasokonstringierenden Maßnahmen bei größeren Blutungen durch lokale Applikation von z.B. Kälte, die die lokale Blutstillung fördern, können Blutungen aus kleineren Wunden allein durch lokale Blutstillungsmaßnahmen zum Stillstand gebracht werden (manuelle Kompression, Druckverband). Aufbringen von gerinnungsfördernden Thrombinpräparaten (z.B. Topostasin ^{R}) reicht u.U. für die lokale Blutstillung aus.

Erfreuliche Erfolge hinsichtlich der Beschränkung auf lokale Blutstillung wurden durch die Verwendung einer Infrarot-Laser-Technik zur Koagulation des Wundgebietes nach zahnärztlichen Eingriffen, auch Extraktionen, erzielt (38).

7.4. Prednisontherapie

Die Prednisontherapie wird eingesetzt zur Unterstützungstherapie bei Gelenksblutungen. KISKER et al. (14) wiesen 1970 nach, daß bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden weniger Substitutionsmittel nötig sind, um eine Gelenksblutung zum Stillstand zu bringen. Weiterhin werden Corticosteroide als alleinige Therapie bei Haematurie angesetzt. Diese Behandlung geht auf ABILDGAARD et al. (2) zurück, der 1965 erstmals Nierenblutungen erfolgreich mit Prednisolon behandelte. In einer neueren Untersuchung von RIZZA et al. bleibt diese Therapie jedoch nicht unwidersprochen (34). Das Ergebnis einer Doppelblindstudie zeigte, daß durch zusätzlich zum Faktor VIII verabreichtes Prednisolon keine günstigere Wirkung erzielt wurde.

7.5. Orthopädische Therapiemaßnahmen

Als operative Therapiemaßnahmen bei Gelenksankylosen fast ausschließlich

bei Erwachsenen-Haemophilen kommen neben konventionellen Versteifungsoperationen nach erfolglosen "Redressing"-Versuchen durch Quengelung, sehnenverlängernden Operationen (z.B. bei Spitzfuß) heute auch Kunststoffendoprothesen als Gelenkersatz in Betracht, die erfolgreich schon bei schweren Hüftgelenksdestruktionen als Blutungsfolge eingesetzt wurden (7). Eine spezielle operative Maßnahme stellt seit langem die Synovektomie bei chronisch rezidivierenden Blutungen in das Kniegelenk dar (40,41,44,45): 1969 berichteten STORTI et al. (44,45) über Synovektomien, die sie bei Haemophilie A-Patienten zur Prophylaxe rezidivierender Blutungen in das Kniegelenk durchgeführt hatten. Sie registrierten eine erhebliche Reduktion der Gelenksblutungen nach Synovektomie. 1975 stellten SCHWÄGERL et al. (40) fest, daß die Synovektomie des haemophilen Kniegelenks bei richtig gestellter Indikation eine wirksame Maßnahme ist, um rezidivierende Spontanblutungen in das Kniegelenk zu unterbinden. Allerdings dürfen die Probleme der Remobilisierung zur Wiederherstellung des ursprünglichen Funktionszustandes des Gelenkes nicht unterschätzt werden. Die Indikation wurde folgendermaßen gestellt: Rezidivierende Spontanblutung in ein Gelenk mit durchschnittlicher Frequenz von mehr als 2 Blutungen im Monat trotz adaequater Substitutionstherapie bei wesentlich geringerer Blutungsfrequenz in andere Gelenke.

8. Nebenwirkungen der Substitutionstherapie

Nach den großen therapeutischen Erfolgen,die sich aus der Verfügbarkeit von gerinnungsfaktorhaltigen Blutderivaten erhoffen ließen, wurden auch über verschiedene unerwünschte Wirkungen dieser Substitutionstherapie berichtet (4,8,9,25,37,42,46).

8.1. Unverträglichkeitsreaktionen nach Substitution

Die im Anschluß an die Substitutionsbehandlung aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen äußern sich entweder als leichte allergische Reaktionen, die z.B. mit Temperaturerhöhung und Unruhe verlaufen, meist gegen Infusionsende oder spätestens 10 - 20 Minuten später auftreten und besonders bei Verwendung von antihaemophilem Plasma beobachtet werden. Sie können sich aber auch in Form einer starken Infusionsreaktion mit Schüttelfrost, Blässe, Blutdruckabfall, u.U. sogar ausgeprägtem Schockzustand äußern. Diese Symptome treten

gewöhnlich in den ersten Minuten nach Infusionsbeginn und vorwiegend bei Verabreichung von Faktorenkonzentraten auf. Die Häufigkeit von Unverträglichkeitsereignissen ist gering. So ergeben z.B. Häufigkeitsberechnungen in einer Studie LANDBECKS für Spätreaktionen nach 1430 Plasmainfusionen eine Häufigkeit von 2,5%, für heftige Frühreaktionen bei 3024 Konzentratinfusionen eine Häufigkeit von 0,5% (21).

8.2. Blutungsneigung nach hochdosierter Substitutionstherapie

SUTOR et al. (46) beschrieben den Krankheitsverlauf eines Patienten mit mittelschwerer Haemophilie A, bei dem es nach Verkehrsunfall und intrakraniellen Blutungen trotz ausreichender Substitution mit AHG nach Schädel-OP zu schweren, kaum zu stillenden Blutungen kam. Sie waren nicht durch Hemmkörperwirkung zu erklären, sondern hatten thrombozytäre Ursache (zunehmende Verlängerung der Blutungszeit bei gleichbleibend normaler Thrombozahl). Eine Verlängerung der Blutungszeit bei Haemophilen wurde unter Substitutionsbehandlung wiederholt schon beschrieben, ebenso konnte Änderung der Plättchenfunktion nachgewiesen werden (4).

8.3. Immunhämolyse

Auf Grund passiver Übertragung von Blutgruppen-Antikörpern kann es bei hoher Substitutionstherapie durch Inkompatibilität im ABO-Rh-System gelegentlich zu Hämolyse kommen, da die Gerinnungskonzentrate normalerweise nicht aus Blutgruppen- und Rh-identischen Spendern hergestellt werden (4,42).

8.4. Hemmkörperbildung

Unter den Komplikationen, die durch die Substitutionstherapie auftreten können, ist die Entwicklung einer Hemmkörperhaemophilie wohl die schwerwiegendste. Den Begriff Hemmkörperhaemophilie prägte E.DEUTSCH im Jahre 1950 (7) und bezeichnete damit eine hämorrhagische Diathese, die durch einen Hemmstoff gegen einen der Faktoren der Vorphase (VIII,IX,XI,XII) hervorgerufen wird. Dieser Hemmstoff bewirkt eine irreversible Inaktivierung des betroffenen Faktors. Die Häufigkeitsangaben zur Hemmkörperhaemophilie schwanken in der Literatur zwischen 5% und 20% (27). Warum Hemmstoffe gegen F.VIII nur bei einem Teil der Haemophilie A-Patienten

auftreten, ist nicht sicher geklärt.

Hinweise auf Entwicklung eines Hemmkörpers kann ungenügender Therapieerfolg trotz ausreichender Substitutionstherapie sein. Laborchemisch findet man rasche F.VIII-Aktivitätsabnahme trotz"ausreichender" Substitution. Beweise für das Vorliegen eines Hemmkörpers ist die Inaktivierung von F.VIII in Normalplasma im Austauschversuch (27). Für die Therapie von Patienten mit Hemmkörper-Haemophilie ist die Tatsache problematisch, daß bei einem Teil der Patienten durch F.VIII-Zufuhr der Hemmkörper in seiner Aktivität zunimmt ("boaster-Effekt").

8.5. Transfusionshepatitis

Die klassische Transfusionshepatitis, die Hepatitis B, ist die häufigste und u.U. folgenschwerste Nebenwirkung der Substitutionsbehandlung. Nach LANDBECK sind ca. 90% kindlicher Haemophilie-Patienten mit hohem Gerinnungskonzentrationsbedarf Anti-HB_s -positiv, somit besteht im Vergleich zu Kontrollkollektiven eine immense Durchseuchungsquote (25). Über den letalen Ausgang einer Hepatitis B nach Substitutionstherapie berichteten SCHIMPF et al. (37). Neben dem Hepatitis B-Virus scheinen durch die Gerinnungskonzentrate andere potentiell hepathogene Viren wie Cytomegalie- und EPSTEIN-Barr-Virus auf die Haemophilie-Patienten übertragen zu werden (16). Darüber hinaus fanden sich neuerdings Hinweise für Non A- Non B-Hepatitis bei substituierten Haemophilie-Patienten (39).

C. Methodik Patientengut und Therapie

1. Methodik der Studie

Sinn und Ziel der Untersuchung ist es, einen Überblick über Behandlungsmaßnahmen, Behandlungserfolg, sowie Nebenwirkungen und Komplikationen der Substitutionstherapie seit ihrer Einführung bei Haemophilie A-Patienten der Universitätskinderklinik in München zu geben.

Es wurden daher die Krankengeschichten der Haemophilie A-Patienten auf Blutungshäufigkeit, Blutungslokalisationen und Nebenwirkungen der Behandlung ausgewertet. Diese Informationen der zentrumsfern behandelten Patienten wurden aus den eigenen Aufzeichnungen der Patienten, bzw. deren Eltern erhalten. Beginn des Auswertungszeitraums war das Jahr 1968, da ab diesem Zeitpunkt in der Universitätskinderklinik München die Substitutionstherapie des Haemophilie A mit hochkonzentrierten

F.VIII-Präparaten konsequent durchgeführt wurde. Ende des Auswertungszeitraumes war der Dezember 1976. Von diesem Zeitpunkt an wurde ein größerer Patientenanteil der blutungsverhütenden Dauertherapie zugeführt. Die Ergebnisse der Dauertherapie von Haemophilie A-Patienten sind Teil einer weiteren Studie.
Über die Auswertung von Blutungsereignissen hinaus wurden die Patienten zwischen Juli 1975 und Dezember 1976 klinisch untersucht. Dabei interessierte besonders der Gelenk- und Muskelstatus, wobei Messungen von Bewegungsumfang, sowie Klassifizierung von Gelenkdeformierungen und Atrophien der Extremitätenmuskulatur in 4 Schweregrade vorgenommen wurden. Es wurden grundsätzlich bei jedem Patienten folgende Gelenke auf die genannten Kriterien untersucht: Hand-, Hüft-, Schulter-, Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke.

Zur Abgrenzung einer pathologischen Gelenksfunktion von einer normalen wurden beim Sprunggelenk ausschließlich die Dorsalflexionsfähigkeit, beim Ellenbogen- und Kniegelenk die Streckfähigkeit beurteilt. Als Grenzwerte wurden willkürlich festgelegt:

Sprunggelenk: Dorsalflexionseinschränkung $> 90°$: pathologisch
Kniegelenk: Streckfähigkeit $< 155°$: pathologisch.
Ellenbogengelenk: Streckfähigkeit $< 150°$: pathologisch

Im Anschluß an die klinische Untersuchung wurde bei jedem Haemophilie-Patienten eine venöse Blutentnahme durchgeführt, um die aktuellen Laborwerte (GOT, GPT, HB_s-Antigen) zu bestimmen und um den Plasma-Austauschversuch zum Nachweis, bzw. Ausschluß einer Hemmkörper-Haemophilie durchzuführen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen wurde besonders geachtet auf Eintragungen und Laborwerte, die für eine abgelaufene Hepatitis sprachen. Folgende Kriterien waren festgelegt:
1. Anamnestische Gelbsucht,
2. Zweimalige Transaminasenerhöhung auf das Zweieinhalbfache der Norm,
3. positives HB_s-Antigen.

2. Patientengut

Das Patientenkollektiv umfaßt 70 Patienten, die schriftlich gebeten wurden, sich zu einer ambulanten klinischen Untersuchung und Blutentnahme vorzustellen. Von ihnen erschienen 64 Patienten, deren Krankengeschichten

nach bestimmten Kriterien (s.u.) ausgewertet wurden. Abgesehen von 3 Patienten im Alter unter 2 Jahren handelte es sich bei allen Kindern um mit F.VIII-Konzentraten substituierte Patienten.
Das Patientenkollektiv enthält keine Patienten mit blutungsverhütender Dauertherapie. Es wurde in 2 Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe bestand aus vorwiegend nahbehandelten Patienten (n= 42), die zweite Gruppe aus vorwiegend fernbehandelten Patienten (n= 22). Zur ersten Gruppe gehörten diejenigen Patienten, die in München oder nächster Umgebung wohnen und nach jeder aufgetretenen Blutung sofort in der Haemophilie-Ambulanz der Münchner Kinderklinik behandelt wurden. Zur zweiten Gruppe gehörten Patienten, die weiter entfernt wohnen und zur Behandlung den Hausarzt (in der Regel) oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchten, somit nur in größeren zeitlichen Abständen in der Haemophilie-Ambulanz vorstellig wurden. Einen Aufschluß über die Altersverteilung nach 3 Altersgruppen von nahbehandelten und fernbehandelten Patienten ergibt Abb.3. Die Verteilung der Haemophilie-Schweregrade in der nah- und fernbehandelten Patientengruppe war annähernd gleich (Tab. I).

Labormethoden

Sämtliche durchgeführten Labormethoden sind im klin.-chem. Labor übliche Routine-Methoden, falls keine anderen Hinweise gegeben werden. Die Bestimmung der F.VIII-Restaktivität: erfolgte mit der Einstufenmethode mit Mangelplasma (Fa.Merz und Dade) , die Bestimmung des HB_S-Antigen erfolgte bis 1972 in der Überwanderungs-Elektrophorese, ab 1973 im RIA .

Der Hemmkörpernachweis gegen F.VIII erfolgte im Plasma-Austauschversuch nach LECHNER mit Hilfe der partiellen Thromboplastinzeit (26); Prinzip dieser Nicht-Routinemethode ist die Aktivitätsminderung von F.VIII eines Normalplasmas durch den vermuteten Hemmstoff, der durch Inkubation bei 37° für 60 Minuten aktiviert wird. Diese Untersuchung wurde in Gemischen von Patienten- und Normalplasma mit steigendem Anteil an Normalplasma durchgeführt (s.Abb.15).

Therapie von Blutungsereignissen

Bei dem hier untersuchten Patientengut bildete bei der Behandlung von Blutungsereignissen die Substitution von F.VIII-Konzentraten den Schwerpunkt der

Therapie. Die Dosierung und die Dauer der Substitutionstherapie richtet sich nach Lokalisation der Blutung, Schweregrad der Blutung, Zeitpunkt der Behandlung nach Blutungseintritt und Schweregrad der Haemophilie.

Wegen der relativ kurzen Halbwertszeit von F.VIII (8-12 Std.), reichte für manche Blutungsereignisse eine einzige Substitutionsbehandlung nicht aus. Neben der Substitutionsbehandlung bestand die Therapie in zusätzlichen medikamentösen und physiotherapeutischen und evtl. operativen Maßnahmen. Im einzelnen wurde für verschiedene Blutungslokalisationen in der Regel folgendermaßen verfahren (1,10,20,24,36):

4.1. Lebensbedrohliche Blutungen : (Intrakranielle, gastrointestinale, intrathorakale Blutungen, Pharynxblutungen, Blutungen bei Polytraumata):

Sofortige Substitutionstherapie mit Initial 40 E/kg F.VIII-Konzentrat. Nachsubstitution der halben Initialdosis nach allen 4 - 8 Stunden. Dosismodifikation je nach F.VIII-Restaktivität, bestimmt unmittelbar vor Nachsubstitution aus Citratblut (1:10).Substitutionsdauer mindestens 8 Tage. In jedem Fall stationäre Aufnahme, Bettruhe und evtl. lokal vasokonstriktorische Maßnahmen (Kühlung), Schock- und Anaemiebehandlung, zusätzlich antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure (Ugurol^{R}) 1-4 g/d (je nach Alter), außer bei (Verdacht auf) intrakraniellen Blutungen.

4.2. Gelenksblutungen

Substitutionstherapie von Initial 20 E/kg F.VIII. Nachsubstitution der halben Initialdosis nach allen 8 - 13 Stunden, falls erforderlich. Substitutionsdauer nach Erfolg (1 x bis mehrere Tage). Ruhigstellung des Gelenks bei fortgeschrittener Blutung mit Gipsschale, Abduktionsschiene. Bei früh erkannten und behandelten Blutungen Ruhigstellung nur durch Bettruhe (z.B. Sprunggelenksblutung). Lokalbehandlung der Schwellung mit Alkoholumschlägen (30%), mehrfach täglich gewechselt. Prednisontherapie für 5 Tage (1-1 - 0,5 - 0,5 - 0,5 mg/kg). Aktive Krankengymnastik bei Restkontrakturen.

Bei rezidivierenden Kniegelenksblutungen mit therapieresistenten Flüssigkeitsansammlungen in die Recessus supra - und infrapatellares evtl. Gelenkspunktion nach Substitution, evtl. in Vollnarkose.

4.3 Muskelblutungen:

Substitutionstherapie (Dosierung wie bei Gelenksblutungen). Ruhigstellung und Hochlagerung, evtl. auf Braun'scher Schiene bei Muskelblutungen der unteren Extremität, bzw. Armschiene oder Dreiecks-tuch bei schweren Muskelblutungen der oberen Extremität. Bettruhe bei Blutungen in Rücken- oder Bauchmuskulatur. Aktive Krankengymnastik nach Blutungen in die Extremitätenmuskulatur.

4.4 Weichteilblutungen nach Bagatelltraumen:

Versuch mit lokaler Kompression (Finger) mindestens 15 Min. bei aufrechter Körperhaltung (Sitzen). Bei Erfolgslosigkeit Einführen eines Fibrospum-Streifen (mit Thrombinlösung getränkt), evtl. Substitutionstherapie mit initial 10 - 20 E/kg F.VIII-Konzentrat, zusätzlich Antifibrinolyse mit Tranexamsäure 1-4 g/die (je nach Alter).

4.5 Nasenbluten

Versuch mit lokaler Kompression (Finger) mindestens 15 Min. bei aufrechter Körperhaltung (Sitzen). Bei Erfolglosigkeit Einführen eines Fibrosum-Streifens (getränkt mit Thrombinlösung), wird spontan abgestoßen, zusätzlich Tranexamsäure 1 - 4 g/die(je nach Alter). Nur bei Erfolglosigkeit Substitutionstherapie mit ca. 10 E/kg F.VIII-Konzentrat; einmalige Substitution in der Regel ausreichend. Bei Erfolglosigkeit HNO-ärztliche Versorgung nach Substitution.

4.6 Spontane Blutungen in den Uro-Genitaltrakt:

Keine Substituionstherapie, keine Antifibrinolyse, sondern Bettruhe (vorzugsweise stationär) und Prednison 1 - 2 mg/kg/d oral, dann alternierend. Dabei fortlaufende makroskopische und mikroskopische Urinkontrollen, bis keine Erythrozyten mehr nachweisbar sind. Ausschleichen der Prednisontherapie, falls länger als 3 Wochen Dauer.

4.7 Operative Eingriffe:

Bei leichten Operationen (Zahnextraktion, Wundversorgung, Nagelextraktion o.Ä initial (1/2 Std. praeoperativ) 20 E/kg F.VIII-Konzentrat. Nachsubstitution der halben Initialdosis nach allen 6 - 8 Std. Substitutionsdauer 2 - 8 Tage. Bei Zahnoperation, z.B. Extraktion,

Versuch mit lokaler Blutstillung durch Laser-Koagulation (38).
Bei schweren Operationen (Bauchoperationen, Frakturen, Thoraxoperationen oder Operationen mit Nachblutungsgefahr (TE, AT, Circumcision) initial (1/2 Std. postoperativ) 40 E/kg F.VIII-Konzentrat. Nachsubstitution der halben Initialdosis nach allen 4 - 6 Stunden; Substitutionsdauer 8 - 20 Tage.
Bei allen Operationen zusätzlich antifibrinolytische Therapie mit Tranexamsäure i.v.m später oral. Modifikation der Substitutionsmenge- und zeiten nach Bestimmung der F.VIII-Aktivität unmittelbar vor Nachsubstitution.

4.8 Blutungsverhütende Dauertherapie bei Haemophilie A - Patienten:

Eine Haemophilie-Dauertherapie wurde erst nach 1976 bei einer größeren Patientengruppe mit schwerer Haemophilie A durchgeführt. Dabei wurde mit geringen Modifikationen entweder 3 x wöchentlich (Mo, Mi, Fr.) ca. 12 E/kg F.VIII-Konzentrat oder 2 x wöchentlich (z.B. Mo. Do) ca. 20 E/kg F.VIII-Konzentrat verabreicht. Über Ergebnisse sowie Vor- und Nachteile der Dauertherapie wird im Rahmen der vorliegenden Studie mit voller Intention nicht berichtet.

D. Ergebnisse

1. Weichteilblutungen Gesichts-Nasen-Rachen-Raum (Abb.4, Tab. II)

Von den im angegebenen Untersuchungszeitraum aufgetretenen Blutungen im gesamten Bereich der Gesichtsweichteile, Nasen-Rachenraum einschließlich Zahnleisten waren bei keinem der Patienten Blutungsereignisse im ersten Lebensjahr aufgetreten. Im Kleinkindesalter finden sich vor allem im 2. - 4. Lebensjahr Blutungen in die Gesichtsweichteile (vorwiegend Wange) sowie Zunge und Mundhöhle (nicht einzeln dargestellt). Mit Ende des Kleinkindesalters und Beginn des Schulalters sind Blutungen im Zahnbereich (meist im Anschluß an zahnärztliche Eingriffe) besonders häufig, gehen aber erst ab Pubertätsalter in der Häufigkeit zutück. Eine geringe Anzahl von Blutungsepisoden im Nasenbereich (meist Epistaxis) findet sich bis einschließlich neuntem Lebensjahr. Ab 10.Lebensjahr bis zu Beginn der Pubertät liegt eine deutliche Häufung von Nasenblutungen vor. Beim Vergleich von vorwiegend zentrumsfern behandelten Patienten deutet sich für die Blutungen im Zahnbereich eine identische altersabhängige Häufigkeitsverteilung an. Für Nasen-Rachen-Blutungen und Blutungen in die Gewichtsweichteile wird für die fernbehandelten Patienten eine so geringe Inzidenz auffällig, daß eine Aussage über die Altersabhängigkeit dieser Blutungen nicht möglich ist. Die tabellarische Aufstellung der Blutungen pro Patient und Jahr zeigt ebenfalls die erheblich höheren Häufigkeiten der Blutungen in die genannten Bereiche bei den zentrumsnahen Patienten. Bei diesen Patienten finden sich etwa die gleiche Frequenz von Blutungen in die Gesichtsweichteile bei der jüngsten Altersgruppe wie für die Blutungen im Zahnbereich bei der Altersgruppe der 7 - 12-jährigen Patienten (Tab. II).

2. Muskelblutungen (Abb.5, Tab. III)

Die Altersabhängigkeit und Häufigkeit von bedeutenden Muskelblutungen bei Haemophilie A - Patienten sind in Abb. 5 dargestellt, wobei die Muskelblutungen der oberen und unteren Extremitäten zusammengefaßt sind und die klinisch sehr wichtige Blutung in den Psoasmuskel als eigenständiges Krankheitsbild gesondert dargestellt ist.

Auffallend selten treten Blutungen in den Psoasmuskel auf- bei fernbehandelten Patienten in keinem einzigen Fall- während die Blutungen in die Muskulatur der unteren und oberen Extremität schon im Kleinkindesalter beginnen und eine steigende Häufigkeit mit zunehmenden Lebensalter aufweisen. Bei den fernbehandelten Patienten ist die Blutungsinzidenz ab dem 10. Lebensjahr im Gegensatz zu den nahbehandelten Patienten rückläufig.

Dieser auffallende Befund ergibt sich auch in der Häufigkeitsaufstellung der Psoasblutung pro Patient und Jahr- absolut deutlich weniger als eine Blutung jährlich, wobei fast nie das Kleinkindesalter betroffen ist.
Die absolute Blutungshäufigkeit bei Muskelblutungen in den Extremitäten beträgt in der Gruppe der 13 - 19-jährigen Nahbehandelten immerhin ca. 9 Blutungen jährlich; das entspricht nahezu einer Muskelblutung pro Monat. Die Häufigkeit der Psoasblutung pro Patient und Jahr ist mit weniger als einer Blutung jährlich sehr gering.
Bevorzugt betroffen ist das Schul- und Adoleszentenalter (Tab.III).

3. Gelenksblutungen

3.1 Hand-. Hüft-, Schulter-. Finger- und Zehengelenke (Abb. 6-8. Tab. IV)

Bei der Analyse der Blutungen in die Gelenke imponiert die relativ geringe Häufigkeit von Blutungen in zwei Gelenke mit großem Bewegungsumfang wie Hand- und Hüftgelenk. Diese Blutungen treten vorwiegend im Pubertäts- und jungem Erwachsenenalter auf.Bei den fernbehandelten Patienten wurden solche Blutungslokalisationen extrem selten registriert (Abb. 6).

In verschwindend geringer Häufigkeit bei jeder Altersstufe wurden Blutungen in die Schultergelenke fernbehandelter Patienten gefunden. Ganz gegensätzlich hierzu ist die Häufigkeit dieser Blutung bei nahbehandelten Patienten ab dem späteren Schulalter deutlich größer, maximal zwischen 15 und 17 Jahren (Abb. 8).

Ganz ähnlich in der absoluten geringen Häufigkeit und in der Altersbevorzugung stellen sich die Blutungen in die kleinen Gelenke (Finger- und Zehengelenke) dar. Auch hier finden sich solche Blutungen fast niemals im Kleinkindesalter vor Schulbeginn (Abb. 7).

Die tabellarische Darstellung der absoluten Blutungszahl

pro Patient und Jahr zeigt deutlich für alle aufgeführten selten betroffenen Gelenke eine erheblich höhere Inzidenz bei den nahbehandelten verglichen zu den fernbehandelten Patienten. Für diese nahbehandelten Patienten sind zunehmende Blutungshäufigkeit mit zunehmendem Alter augenfällig, wobei in der am meisten betroffenen Adoleszentengruppe Hand- und Hüftgelenke ca.einmal, die Finger und Zehengelenke ca. zweimal die Schultergelenke sogar viermal jährlich betroffen sind (Tab.IV).

3.2. Sprunggelenke (Abb. 9, Tab. V.)

Blutungen in die Sprunggelenke treten erstmalig zu einem sehr frühen Zeitpunkt, nämlich schon im 3. Lebensjahr auf. Bis zum Schulalter nimmt die Blutungshäufigkeit in diese Gelenke bei nahbehandelten Patienten rapide zu (fast 60 Blutungen im 6. Lebensjahr). Ab dem 9. Lebensjahr mit noch beträchtlicher Anzahl von Sprunggelenksblutungen werden diese Gelenke bei großen absoluten Häufigkeitsschwankungen allmählich weniger oft betroffen, allerdings noch bis zum Adoleszentenalter. Das Auftreten von Sprunggelenksblutungen im Kleinkindesalter läßt sich auch bei den fernbehandelten Kindern mit Haemophilie nachweisen. Hier bestand jedoch mit zunehmendem Alter eine deutlich geringere Blutungstendenz in diese Gelenke (Abb. 9). Die tabellarische Aufstellung der Blutungshäufigkeit pro Patient und Jahr ergibt für nahbehandelte Patienten, verglichen zu den fernbehandelten Patienten, altersabhängig ca. 2 - 10-fache höhere Inzidenzen mit Häufigkeiten von über einer Blutung pro Monat bei der Altersgruppe der 7-12-jährigen Schulkinder (Tab. V).

3.3. Kniegelenke (Abb. 10, Tab. V)

Blutungen in die Kniegelenke traten zwar schon im Vorschulalter auf, sowohl bei nah- als auch bei fernbehandelten Patienten, in höherer Frequenz allerdings erst ab 9. Lebensjahr bei den nahbehandelten Patienten, dann aber mehr als doppelt so häufig im Vergleich zu den fernbehandelten Patienten. Abnehmende Häufigkeitstendenz wird bei Erreichen des Erwachsenenalters beobachtet. Auffallend groß erscheint wiederum der erhebliche Unterschied zwischen nah- und fernbehandelten Patienten, vor allem nach dem 6. Lebensjahr bis zum Erwachsenenalter (Abb.10). Deutlich höhere Blutungshäufigkeit (fast einmal monatlich) findet sich für die nahbehandelte

älteste Patientengruppe. Fast nur zweimal jährlich ist dieses Gelenk bei fernbehandelten Patienten dieser Altersgruppe betroffen (Tab. V).

3.4. Ellenbogengelenke (Abb.11, Tab. V)

Sowohl bei fernbehandelten- als auch bei nahbehandelten Haemophilie A-Patienten treten Ellenbogengelenksblutungen bereits im Vorschulalter auf, wobei das früheste Manifestationsalter bei drei Jahren (nahbehandelt) liegt. Eine deutliche Zunahme der Häufigkeit der Ellenbogengelenksblutungen findet sich mit Beginn des Schulalters, wobei bis zum Adoleszentenalter keine eindeutige Tendenz zur Abnahme der Blutungsfrequenz in dieses Gelenk besteht. Eine sehr große Häufigkeit an Ellenbogengelenksblutungen findet sich (besonders ausgeprägt bei den nahbehandelten Patienten) im Adoleszentenalter. Auffallend geringe Blutungsfrequenz in diese Gelenke findet sich im Vergleich zu den nahbehandelten Patienten bei den fernbehandelten Patienten in allen Altersstufen. Einzige Ausnahme sind hier die 6- und 16-jährigen Patienten (Abb.11). Bei der Betrachtung der Betroffenheit dieser Gelenke in den verschiedenen Altersgruppen fällt die erneut drastisch höhere Blutungsfrequenz sowohl bei der mittleren als auch bei der ältesten Gruppe für die nahbehandelten Patienten verglichen zu den fernbehandelten Patienten auf. Das Ellenbogengelenk ist bei der ersteren älteren Patientengruppe mit über 19 Blutungen jährlich am häufigsten betroffen (Tab. V.)

4. Folgen von Gelenksblutungen für die Extremitätenfunktion (Tab.VI,VII)

4.1. Untere Extremität

4.1. Sprunggelenke

Leichtere Deformierungen der Sprunggelenke wurden frühestens in der Altersgruppe der 4-6 jährigen- bei den nahbehandelten Patienten festgestellt. Bis zum 1o.Lebensjahr sind schwere Gelenksdeformierungen bei beiden Patientenkollektiven nicht aufgetreten- wobei der Anteil von sehr schweren Deformierungen überhaupt gering ist. Diese sehr schweren Deformierungen treten bei den nahbehandelten Patienten im Alter von 12 - 14 Jahren auf, bei den fernbehandelten im Alter von 16 - 18 Jahren (nicht dargestellt).
Die prozentuale Häufigkeit von Deformierungen dieses Gelenks ist bei den

nahbehandelten und fernbehandelten Patienten vergleichbar. Bei den nahbehandelten Patienten treten schwerere Deformierungen (Grad 3+ und 4+) häufiger auf. Die Beweglichkeit im Sprunggelenk war in beiden Patientengruppen teilweise schon im Vorschul- bzw. frühen Schulalter eingeschränkt (reduzierte Dorsalflexion). Hier zeigten die nahbehandelten Patienten prozentual gleich häufig Funktionsverlust mit 4,8" %" gegenüber 4,5" %" bei den fernbehandelten (nicht dargestellt).

4.1.2. Kniegelenke

Bei beiden Patientenkollektiven finden sich Deformierungen der Kniegelenke im schon späteren Vorschulalter- bzw. frühen Schulalter. Schwere Gelenksdeformierungen fanden sich erst ab dem 10.Lebensjahr (nicht dargestellt.) Beim Vergleich der nah- und fernbehandelten Patienten ergaben sich für die leichteren Deformierungen etwa gleiche prozentuale Häufigkeiten, bei schweren Deformierungen (Grad 3+ 4+) waren die fernbehandelten Patienten erheblich häufiger betroffen Tab VI.) Auch die leichten Muskelatrophien von Ober- und Unterschenkel waren in beiden Kollektiven bei den leichteren Schweregraden etwa gleich häufig. Die schweren Atrophien (Grad 3+ und 4+) waren bei den fernbehandelten Patienten deutlich häufiger (Tab.VII). Einschränkungen des Bewegungsumfanges (Streckhemmung) im Kniegelenk waren bei den nahbehandelten mit 7,2" %" relativ seltener gegenüber 18" %" bei den fernbehandelten Patienten (nicht dargestellt).

4.2. Obere Extremität, Schultergelenk und Ellenbogengelenk (Tab.VI,VII)

Deformierungen und Bewegungseinschränkung der Schultergelenke wurden bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt. Deformierungen der Ellenbogengelenke wurden nur in Ausnahmefällen im Vorschul- und frühen Schulalter festgestellt. Nennenswerte Deformierungen finden sich erst ab 11.Lebensjahr in beiden Patientengruppen. Bei den fernbehandelten Patienten sind Deformierungen leichteren Grades (1+ und 2+) sowie Deformierungen schweren Grades (3+ und 4*) deutlich prozentual häufiger (Tab.VI.). Bezüglich der Häufigkeit leichterer und schwerer Muskelatrophien des Ober- und Unterarms ließen sich für die beiden Kollektive keine eindeutig unterschiedlichen Häufigkeiten feststellen. Schwere Bewegungseinschränkungen im Ellenbogengelenk fanden sich

bei den nahbehandelten in einem Prozentsatz von 26" %" gegenüber 41" %" bei den fernbehandelten Patienten (nicht dargestellt)-

5. Sonstige Blutungsereignisse

5.1. Blutungen nach Unfällen, Operationen, intrakranielle Blutungen

Bei der Gesamtzahl der Haemophiliepatienten traten insgesamt 15 x Blutungsereignisse nach Unfällen (meist Frakturen) und Operationen auf- ohne daß eine Altersbevorzugung festzustellen war. Die klinisch wichtige intrakranielle Blutung war im genannten Patientenkollektiv insgesamt nur 5 x aufgetreten (anamnestisch 4 x, im Untersuchungszeitraum einmal), ausnahmslos im Kleinkindesalter. Eine Aufschlüsselung nach Altershäufigkeit bei nah- und fernbehandelten Patienten wurde für diese Blutungsereignisse nicht vorgenommen, da die Gesamtzahl dieser Blutungsepisoden sehr klein war.

5.2. Abdominelle Blutungen (Abb.12,13, Tab. VIII)

Blutungen im Bereich des Abdomens waren ausschließlich im Urogenital- und Gastrointestinaltrakt lokalisiert. Für die fernbehandelten Patienten fand sich sowohl für Urogenital- als auch für Gastrointestinalblutungen eine sehr geringe Inzidenz. In nennenswerter Anzahl traten solche Blutungen erst ab dem 13.Lebensjahr auf (Abb. 12,13, Tab.VIII). Haematurie als relativ seltene Blutungsmanifestation bei Haemophilie wurde bei jedem der drei Patienten mit nachgewiesenem Hemmkörper gegen F.VIII gefunden (nicht dargestellt).

6. Nebenwirkungen der Substitutionsbehandlung

6.1. Unverträglichkeitsreaktionen bei Substitutionsbehandlungen

Unverträglichkeitsreaktionen traten sowohl anamnestisch als auch im Rahmen der klinischen Beobachtungen während der Dauer dieser Studie äußerst selten auf. Insgesamt nur dreimal bei drei verschiedenen Patienten, wobei in 2 Fällen Kyropräzipitat verabreicht wurde. Die Symptome dieser Zwischenfälle traten sofort nach Infusion, bzw. Injektion des Präparates auf und waren flüchtiger Art (Temperaturerhöhung und Schüttelfrost). Nach Umsetzen auf andere F.VIII-Präparate (Hochkonzentrate) kam es bei den betreffenden drei Patienten nicht wieder zu derartigen Unverträglichkeitsreaktionen (nicht dargestellt).

6.2. Blutungen und Haemolytische Anaemie bei hochdosierter Substitutionsbehandlung

Im Rahmen einer Knochenoperation bei einem Patienten mit schwerer Haemophilie A traten trotz hochdosierter Substitutionstherapie (mit Kryopäzipat) Blutungssymptome (Epistaxis) auf. Gleichzeitig fanden sich Zeichen einer schweren haemolytischen Anämie, die die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat notwendig macht. Diese Nebenwirkungen sind in Abb.14 dargestellt. Eine haemolytische Anämie als Komplikation einer abdominellen Operation trat auch bei einem zweiten Patienten mit schwerer Haemophilie A auf.

6.3. Ausbildung von Hemmkörpern gegen F.VIII nach Substitutionsbehandlung

Der Plasmaaustauschversuch zum Nachweis von Hemmkörpern gegen F.VIII, der bei allen Patienten unserer Studie entweder im Rahmen unseres Screening-Programms oder aufgrund spezieller klinischer Indikation durchgeführt wurde, zeigte bei fast allen Patienten einen normalen Verlauf. Nur bei drei Patienten mit F.VIII-restaktion von < 1% von unseren 64 Haemophilie-Patienten ("5%") war das Ergebnis des Plasmaaustauschversuchs typisch für das Vorliegen von Hemmkörpern gegen F.VIII. und bestätigte somit den bereits klinisch begründeten Verdacht auf eine Hemmkörper-Haemophilie (ungenügender Therapieerfolg nach Substitution in üblicher Dosierung). In Abb .15 ist einer der drei pathologischen Austauschversuche einem Austauschversuch mit normalem Ergebnis gegenübergestellt.

6.4. Hepatitis bei substituierten Haemophilie A-Patienten (Tab.IX,X)

Laborchemische Untersuchungen auf Hepatitis war bei 69 Haemophilie A-Patienten möglich, anamnestische Eruierung von Hepatitiden bei 64 Patienten. Insgesamt fanden sich Hepatitiden bei fast der Hälfte der Haemophiliepatienten, nämlich 32 von 69. Davon trat Hepatitis bei drei Patienten mehrfach auf. Sicherer Hinweis auf Hepatitis B durch positiven Nachweis von HB_s-Ag war nur in neun von 29 Patienten zu erhalten (Tab.IX).

Zur Überprüfung des Einflusses von verabreichter Menge an Substi-

tutionsmitteln auf die Hepatitisrate, wurde die Hepatitisinzidenz von Patienten mit F.VIII-Restaktivität von mehr als 3% mit der von Patienten mit geringerer F.VIII-Restaktivität verglichen, da der Bedarf an Substitutionsmitteln bei F.VIII-Restaktivität von mehr als 3% erfahrungsgemäß erheblich niedriger liegt. Es zeigte sich eine praktisch gleiche Hepatitishäufigkeit bei beiden Patientengruppen (Tab.X).

E. Diskussion

1. Diskussion zu Patientengut und Methodik

Die vorliegende Studie aus einem Patientengut von 70 Patienten mit Haemophilie A, die vom Haemophilie-Zentrum der Universitäts-Kinderklinik München betreut werden, wurde unternommen, um festzustellen, ob seit Einführung der Substitutionstherapie mit F.VIII-Gerinnungskonzentration zufriedenstellende therapeutische Effekte erzielt wurden. Im Besonderen sollte herausgefunden werden, ob Patienten, die vorwiegend nicht direkt im Haemophilie-Zentrum, sondern von Hausärzten bzw. anderen Kliniken behandelt wurden, unterschiedliche Behandlungsergebnisse aufweisen. Daher wurden die Patienten in ein Kollektiv "nahbehandelter" und ein kleineres Kollektiv "fernbehandelter " Patienten unterteilt und gegenübergestellt. Zur Vergleichbarkeit der beiden Patientenkollektive müssen allerdings einige Einschränkungen diskutiert werden:

Die Dokumentation von Blutungsereignissen und therapeutischen Maßnahmen dürfte bei den im Haemophilie-Zentrum behandelten Patienten sicherlich zuverlässiger gewesen sein als bei den fernbehandelten Patienten. Letztere, bzw. deren Angehörige waren allerdings angewiesen, die Blutungsereignisse und die verabreichten Therapeutika zu protokollieren und diese Aufzeichnungen bei den Kontrolluntersuchungen im Haemophilie-Zentrum vorzulegen. Dabei mußten gelegentlich nicht ausreichende Aufzeichnungen festgestellt werden.

Die Fähigkeit des Patienten, bzw. seiner Angehörigen, eine behandlungsbedürftige Blutung als solche zu erkennen und die Bereitschaft, sie rechtzeitig behandeln zu lassen, wächst sicherlich nicht nur mit dem Lebensalter durch die Erfahrung früherer Blutungsereignisse sondern sind auch beeinflußt von anderen Faktoren wie Bildung,

häusliches Milieu, Entfernung zur nächsten Behandlungsmöglichkeit, Arzt-Patient-Verhältnis etc. Inwieweit diese Faktoren die beiden Patientenkollektive unterscheidlich betreffen, ist schwer abzuschätzen. Nach der bisherigen Erfahrung im Haemophilie-Zentrum der Kinderklinik dürfte die Bereitschaft zur evtl. intravenösen Substitutionsbehandlung bei den zentrumsfernen behandelten Patienten sehr niedrig sein. Von ärztlicher Seite könnte auch eine unterschiedliche Bereitschaft, die sehr teuren Gerinnungskonzentrate einzusetzen, vorliegen. Darüber hinaus betrifft das Risiko, an einer Hepatitis zu erkranken, nicht nur den Patienten, sondern auch den behandelnden Arzt, bzw. das ärztliche Hilfspersonal durch den Umgang mit den Gerinnungskonzentraten. Nicht zuletzt als einschränkend für die Indikationsstellung zur intravenösen Substitutionstherapie dürften schwierige Venenverhältnisse- vor allem bei Kleinkindern - sein. Hier darf nicht unerwähnt bleiben, daß die intravenöse Applikation eines Medikaments bei den üblichen pädiatrischen Krankheitsbildern zu den großen Ausnahmen zählt.

Diese Umstände erschweren die vergleichende Untersuchung und Bewertung der beiden Patientengruppen, die zahlenmäßig nicht unmittelbar vergleichbar waren, da das Kollektiv der nahbehandelten Patienten fast genau doppelt soviele Patienten umfaßte wie das der fernbehandelten. Dennoch wurde vor allem unter dem Aspekt des Erstmanifestations- und Hauptmanifestationsalters für bestimmte Blutungslokalisationen die Darstellung der absoluten Blutungshäufigkeiten in beiden Kollektiven gewählt. Zur vergleichenden Betrachtung der Blutungshäufigkeiten bei nah- und fernbehandelten Patienten wurden die Blutungen pro Patient und Jahr berechnet und nicht pro Lebensjahr, sondern in drei Altersgruppen gegenübergestellt: 1 - 6, 7-12 und 13-19 Jahre.

Für die Bewertung der Ergebnisse vor allem bezüglich der Blutungsfolgen, Deformierung und Muskelatrophien muß erwähnt werden, daß in der Gruppe der nahbehandelten Patienten ein Patient enthalten war, der eine rechtzeitige Substitutionstherapie und zusätzliche Therapiemaßnahmen fast niemals, nur bei extrem schmerzhaften Blutungen, durchführen ließ (vgl. Abb. 1 im Gegensatz zu Abb. 2). Bei dem Patienten (vgl. Abb. 1 a) u. b)) sind die sozialanamnestischen Voraussetzungen sehr ungünstig. Sämtliche Bemühungen, ihn bei Blutungsereignissen adaequat therapieren zu können, waren daher wohl erfolglos. Obwohl dieser Patient eine Ausnahme darstellt und mit den anderen Patienten kaum vergleichbar sein dürfte, wurde er nicht aus dem Kollektiv der nah-

behandelten Patienten exkludiert, selbst wenn er in dieser Gruppe vor allem bei den Blutungsfolgen gravierend hervortritt.

Methodische Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Blutungsfolgen betreffen zwar beide Patientenkollektive, sollten aber diskutiert werden. Die willkürliche Einteilung von Deformierung und Atrophie in vier Schweregrade ist natürlich eine subjektive- hier steht allerdings keine für den Patienten zumutbare objektive Quantifizierungsmöglichkeit zur Verfügung. Auch die Gelenkumfangmessung als Beispiel eines Parameters zur Erfassung einer Gelenkdeformierung erscheint wegen der großen individuellen und altersabhängigen Variationen nicht adaequat. Ihren Wert hat sie weiterhin als Maßnahme zur Therapiekontrolle bei größeren Gelenkblutungen- auch im Vergleich mit der nicht betroffenen Gegenseite. Allenfalls Röntgenuntersuchungen von Gelenken, die bereits von Blutungen betroffen waren, liessen eine objektive Quantifizierung eines bestehenden Gelenkschadens zu. Ganz bewußt wurde jedoch auf die Röntgenuntersuchung aus dokumentarischen Gründen verzichtet, da die Haemophilie-Patienten im Laufe ihres Lebens bei fraglichen Traumen, V.a. intraabdominellen oder intrakraniellen Blutungen eine doch große Röntgen-Exposition aufweisen. Die Röntgen-Untersuchung der von Blutungen betroffenen Gelenke stellt einerseits eine relativ große Strahlenbelastung dar, hat andererseits aber nur in Ausnahmefällen eine therapeutische Konsequenz.

2. Diskussion der Ergebnisse im Vergleich zur Literatur

2.1. Weichteilblutungen im Kopfbereich

Übereinstimmend mit LANDBECK (17,20) traten Blutungen in die Gesichtsweichteile auch bei den hier untersuchten Kindern bevorzugt im Kleinkindesalter bis zu 4 Jahren auf. Für Zahnfleisch- und Zahnblutungen ergab sich von der Zeit des Zahnwechsels an größere Blutungshäufigkeit, allerdings fand sich diese Blutungslokalisation häufig bis zum 12.Lebensjahr vertreten- während LANDBECK eindeutig abnehmende Häufigkeitstendenz nach dem 8.Lebensjahr feststellte. Erheblich differente Häufigkeitscharakteristik wurde für die Epistaxis gefunden: Selten Nasenbluten in der Kleinkindesphase, häufig vom 10.-14. Lebensjahr, ganz im Gegensatz zu LANDBECK, der nach dem 8.Lebensjahr deutlich abnehmende Tendenz beobachtete. Die Diskrepanz bezüglich der Altersbevorzugung mag dadurch erklärbar sein, daß Epistaxis an sich kein typisches haemorrhagisches Symptom für einen plasmatischen Gerinnungsdefekt darstellt; viel typischer

ist Nasenbluten als Symptom von Störungen im thrombozytären System. Möglicherweise kommen andere von der plasmatischen Gerinnung unabhängige auslösende Faktoren in Frage.

Bleibende Behinderungen infolge von Blutungen in die Gesichtsweichteile wurden in dem hier untersuchten Patientengut übereinstimmend mit LANDBECK nicht gefunden.

2.2. Muskelblutungen

Über altersabhängige Häufigkeit von Muskelblutungen existieren in der Literatur nur wenige Angaben außer LANDBECK (17,20). Bezüglich der Altersbevorzugung von Blutungen in die Muskulatur der oberen und unteren Extremität ergab sich kein Unterschied. Allerdings ist im hiesigen Patientenkollektiv eine ausgesprochene altersabhängige Häufigkeitszunahme festzustellen, die allerdings ausschließlich die zentrumsnah behandelten Patienten betrifft. Die klinisch wegen ihrer schwierigen Differentialdiagnose zur akuten Appendizitis und ihrer Konsequenzen sehr wichtige Blutung in den M. iliopsoas betraf auch hier das gleiche Alterskollektiv. Absolut gesehen waren bei fernbehandelten Patienten keine, bei nahbehandelten Patienten nur wenige Blutungen in den Psoasmuskel aufgetreten. Das völlige Fehlen von Psoasblutungen bei den zentrumsfernen behandelten Patienten kann unter Umständen durch eine Nichterkennung einer Psoasblutung als einer solchen, sondern durch die Klassifizierung als Hüftgelenksblutung oder Hüftgelenkmuskulaturblutung erklärt werden. Diese Erklärungsmöglichkeit scheint nicht abwegig, da die Erkennung einer Psoasblutung für den in der Haemophilie-Behandlung Ungeübten nicht einfach ist (20).

Bleibende Behinderung von Muskelblutungen - z.B. Nervenläsionen im Bereich der oberen und unteren Extremität wurden hier nicht gefunden, z.B. wohl auch das deshalb, weil bei Verdacht auf eine derartige Blutungsfolge sofort krankengymnastische Maßnahmen ergriffen wurden. Als einzige Ausnahme können zwei Patienten angeführt werden, die im Anschluß an eine Blutung in die Muskulatur der Leistenregion eine Hüftknopfnekrose entwickelten. Pathogenetische Überlegungen zu dieser Komplikation wurden an anderer Stelle ausführlich angestellt (15). Eine mögliche Theorie ist die, daß durch Haematome im Inguinalbereich für den Hüftkopf wesentliche Versorgungsgefäße verlegt werden und somit ein Versorgungsdefizit ent-

steht. Dank der heute möglichen hochdosierten Substitutionstherapie ist neben der konservativen orthopädischen Therapie des M.Perthes unter Umständen auch ein operatives Vorgehen in Form einer Endoprothesen-Operation möglich (7).

2.3. Gelenksblutungen

Die absolut geringe Häufigkeit von Blutungen in die kleinen Extremitätengelenke sowie in Hand- und Hüftgelenke in der vorliegenden Untersuchung bestätigt die früheren Untersuchungen (17,20). Dabei ist die geringe Blutungsfrequenz in das Hüftgelenk trotz großer statischer Belastung möglicherweise durch gute Führung dieses Gelenks (Knochen, Bandapparat, Muskulatur) erklärbar. Als zusätzliche Information kann aus den Ergebnissen ersehen werden, daß alle diese aufgeführten Gelenke kaum im Vorschulalter von Blutungen betroffen waren, hingegen die sehr seltenen Hüft- und Handgelenksblutungen im Pubertäts- und jungen Erwachsenenalter. Ähnlich selten wie Blutungen in Hand- und Hüftgelenken waren Schultergelenksblutungen- wobei eine sichere Abgrenzung von intraartikulärer Blutung in das Schultergelenk von einer Blutung in den Bereich der Muskulatur des Schultergürtels nicht streng durchgeführt wurde. Dies ist unter Umständen der Grund für die vergleichsweise hohe Schultergelenks-Blutungsfrequenz, die von LANDBECK (17) und BARTHELS et al. (5) außerordentlich niedrig angegeben wurde.

Die bevorzugte Blutungslokalisation in die Sprunggelenke erscheint plausibel angesichts der großen statischen Belastung dieser Gelenke bei verhältnismäßig schlechter Stabilisierung durch Knochen, Bänder und Muskulatur, z.B. verglichen mit dem Hüftgelenk.

Übereinstimmend mit Ergebnissen aus der Literatur finden sich Blutungen in die Kniegelenke einmal schon im Kleinkindesalter. Eine deutlich höhere Inzidenz fand sich nach Einschulung; die meisten Kniegelenkblutungen waren jedoch im Alter von 15-16 Jahren aufgetreten. Diese Charakteristik fand sich nicht bei unseren fernbehandelten Patienten, bei denen eine Blutung in ein Kniegelenk selten aufgetreten war. Verglichen mit den Untersuchungsergebnissen von BARTHELS et al. (5), die bei 15 Patienten mit schwerer Haemophilie A eine maximale Häufigkeit von 8 Kniegelenksblutung pro Patient und Jahr bei den Erwachsenen, nur eine von ca. 4 bei den Kindern gefunden hatten, traten in dem hier untersuchten pädiatrischen Krankengut

(nahbehandelten Kindern) durchschnittlich doppelt so viele Kniegelenkblutungen auf, obwohl nicht ausschließlich schwere Haemophilien vertreten waren. Die relativ hohe Blutungsfrequenz für das Kniegelenk mag ähnlich wie beim Sprunggelenk in der relativ großen statischen Belastung dieses Gelenkes begründet sein.

Für die Ellenbogengelenke fanden sich in Übereinstimmung mit LANDBECK (17) erst im Schulalter nennenswerte Blutungen, vereinzelt aber auch im Vorschulalter. Auffallend neben der Diskrepanz bezüglich Häufigkeit dieser Blutung bei nah- und fernbehandelten Patienten erscheint die verglichen zu BARTHELS et al. (5) wiederum doppelt so hohe mittlere Blutungsfrequenz pro Jahr im nahbehandelten Patientengut.

Entscheidend für die Behinderung haemophiler Patienten sind die Spätfolgen von Blutungen hauptsächlich in die großen Gelenke der oberen und unteren Extremität. Neben Gelenkdeformierung, Muskelatrophien der betroffenen Extremität waren Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit bei Arthrosen früher zwangsläufige Folgen vor allem bei schwerer Haemophilie (20). Die am frühesten erkennbaren Folgezustände nach Gelenksblutungen im untersuchten Patientengut waren leichtere Deformierungen der Sprunggelenke schon im Vorschulalter. Sämtliche anderen Gelenke zeigten Blutungsfolgen erst ab dem 10.Lebensjahr, sowohl gültig für die Gelenkdeformierung als auch für die Muskelatrophien. Die für die normale Gehfähigkeit notwendigen Gelenkbewegungen (Dorsalflexion im Sprunggelenk größer als 90°, Streckung des Kniegelenks größer als 155°) waren nur bei einem kleinen Teil der Patienten nicht mehr voll durchführbar; dabei entspricht der früheren Blutungsneigung in die Sprunggelenke die bereits im frühen Schulalter zu beobachtende Funktionseinschränkung.

In dem hier untersuchten Patientengut war die Gelenksschädigung der Sprunggelenke bei den zentrumsnah behandelten Patienten offenbar stärker ausgeprägt. Dies ist mit Sicherheit eine Folge der unabhängig von der Altersgruppe 2 - 8-fach höheren Blutungshäufigkeit in diese Gelenke verglichen zu den fernbehandelten Patienten (Tab. V). Sowohl für die Deformierungen der Kniegelenke und Muskelatrophie von Ober- und Unterschenkel als Folge von Blutungen fanden sich in unserem Patientengut bei den fernbehandelten Patienten schwere Schädigungen.

Gleiches gilt für die Folgeschäden nach Ellenbogengelenkblutungen, denn Deformierung und Muskelatrophie von Ober- und Unterarm waren bei den fernbehandelten Patienten prozentual häufiger. Diese Zahlen bekommen besonderes Gewicht, wenn berücksichtigt wird, daß die Blutungshäufigkeit in die genannten Gelenke bei den Fernbehandelten erheblich 5-6 fach geringer gefunden wurde (Tab.V).
Diese Ergebnisse bestätigen die früheren Untersuchungen von LANDBECK und KURME (23), die allerdings nur für das Kniegelenk eindeutig schlechtere Prognosen bei zentrumsferner Behandlung gefunden hatten.

2.4. Sonstige Blutungen

Die möglicherweise fatalen Verläufe von intrakraniellen Blutungen bei Haemophilen oder Blutungen bei Unfällen sind bei zahlreichen Patienten, bzw. deren Familienangehörigen Grund ständiger Besorgnis. Nach den vorliegenden Untersuchungen mit einer Blutungshäufigkeit von 15 x im Anschluß an Operationen oder an Unfälle und mit fünfmaligen intrakraniellen Blutungen über eine Untersuchungszeitraum können diese gefährlichen Blutungsereignisse wie in der Literatur (1,20) als relativ selten bezeichnet werden. Konsequenzen bezüglich bleibender Behinderungen nach solchen Blutungen konnte nur bei einem Patienten mit frühkindlicher Hirnblutung zu einer Zeit, als die therapeutischen Möglichkeiten noch sehr beschränkt waren (1960) beobachtet werden. Dieser Patient ist bei rezidivierenden cerebralen Anfällen deutlich mental retardiert.

Übereinstimmend mit der Literatur (18,20) wurden Blutungen im abdominellen Bereich einschließlich Urogenitaltrakt nicht im Vorschulalter gefunden. Spätfolgen einer eingeschränkten Nierenfunktion nach Haematurien waren bei keinem Patienten beobachtet worden. Bemerkenswert erscheint die Tatsache, daß die wenigen Patienten mit nachgewiesener Hemmkörper-Haemophilie Haematurien als Blutungsmanifestation zeigten. Das Auftreten von Haematurien wurde bevorzugt bei Haemophilie-Patienten mit Inhibitoren beschrieben (32).

2.5. Nebenwirkungen der Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie mit an Gerinnungsfaktoren angereicherten Plasmafraktionen hat die Haemophilie-Therapie bezüglich der Lebenserwartung und der Verbesserung der Lebensqualität (18,20) so entscheidend beeinflußt, daß in der Regel auf eine Substitutionsbehandlung bei Blutungsereignissen (Ausnahme: spontane Haematurie) nicht verzich-

tet werden kann. Allerdings sind Kenntnis und der Versuch der Vermeidung von möglichen Nebenwirkungen dieser Therapie von großer Bedeutung.

Die Unverträglichkeitsreaktionen können heute angesichts des seltenen Auftretens bei den hiesigen Patienten wohl auf Grund zunehmend besser gereinigter Faktorenkonzentrate kaum noch als problematisch angesehen werden, solange diese Präparate weiterhin in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.

Die mehrfach beschriebenen Blutungen und haemolytischen Komplikationen (4,9,42,46) unter hoher Substitutionstherapie waren in dieser Patientengruppe sehr selten. Die Bedeutung dieser Komplikationen liegt hauptsächlich im rechtzeitigen Erkennen als Nebenwirkung der Substitutionstherapie, vor allem wegen der guten alternativen Therapiemöglichkeiten: Bei Blutungen Substitution mit frisch hergestellten Krypopräzipat (41), bei Haemolysen Therapie mit isoagglutininarmen Faktorenkonzentraten, die heute zur Verfügung stehen.

Eine sehr ernst zu nehmende Nebenwirkung, bzw. Folge der Substitutionstherapie ist die Ausbildung eines Hemmstoffes gegen F.VIII der unterschiedlich stark zugeführten F.VIII neutralisieren kann und eine sichere Blutstillung bei Blutungsereignissen unmöglich machen kann. Die Möglichkeit der Boosterung des Hemmkörpers durch fortgesetzte Substitution bei einigen Patienten macht eine übliche Substitutionstherapie bei solchen Patienten noch problematischer. Der in der vorliegenden Studie gering gefundene prozentuale Anteil von Hemmkörper-Patienten (ca. 5%) scheint im Vergleich zur Literatur (27), wo höhere Inzidenz angegeben wird, relativ gering. Größere therapeutische Probleme dieser drei Hemmkörper-Patienten waren im Untersuchungszeitraum nicht aufgetreten. Neuerdings scheint die Behandlung der Hemmkörper-Haemophilie mit dem zusätzlichen Einsatz von aktiviertem F.IX-Komplex (sog.Fraktion FEIBA) nach neueren Mitteilungen (z.B. 33) zunehmend weniger problematisch zu sein.

Die Hepatitis als Folge der Substitutionsbehandlung gilt als die wichtigste Nebenwirkung, da sie häufig auftritt und unter Umständen schwere Spätfolgen nach sich ziehen kann. In der vorliegenden Patientengruppe war nach den genannten Hepatitiskriterien die Hepatitisrate mit fast 50% der Patienten sehr hoch, wie auch mehrfach in der Literatur festgestellt wurde (21,37). Als ganz wichtiges Ergebnis darf gewertet werden, daß gerade die Patienten mit einem geringeren Gerinnungskonzen-

zentratbedarf keine niedrigere Hepatitisinzidenz aufwiesen. Das bedeutet letztlich, daß schon Verabreichung geringer Mengen Gerinnungskonzentrate hohes Hepatitisrisiko bedeutet. In einer weiterführenden Studie (17) wurde die nahezu totale Durchseuchung der kindlichen Haemophilen mit Hepatitis B-Virus nachgewiesen. Weiterhin fanden sich Hinweise für die Auslösung von Transfusionshepatitis durch andere Viren (z.B. EBV und Hepatitis-NON-A-NON-B Virus), (16).

F. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

SCHWEREGRADE DER HAEMOPHILIE

		ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42			ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22		
F.VIII-Restaktivität	(%)	<1	>1 - 5	>5	<1	>1 - 5	>5
Patienten	(absolut)	26	11	5	14	6	2
Patienten	("%")	62	26	12	64	27	9

Tab. I : Verteilung der Haemophiliepatienten (schwere, mittelschwere und leichte Haemophilie) nach F.VIII-Restaktivität in den Kollektiven zentrumsnaher und zentrumsferner Patienten.

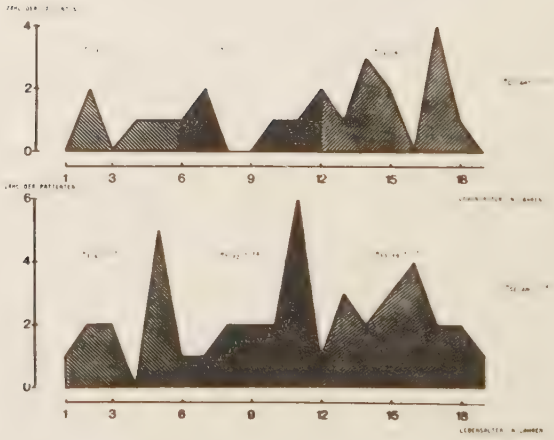

Abb.3: Altersverteilung der Haemophilie-Patienten in den Altersgruppen 1-6 Jahre, 7-12 Jahre, 13-19 Jahre.

Obere Abb.: zentrumsferne Patienten
Untere Abb.: zentrumsnahe Patienten

b)

Abb. 1: 11-jähriger Patient mit schwerer Haemophilie - A
a) frontal b) seitlich
mit schwersten Behinderungen (unzureichende Substitutionsbehandlung)

b)

Abb. 2: 11-jähriger Patient mit schwerer Haemophilie - A
a) frontal b) seitlich
ausreichend therapiert

a)

b)

c)

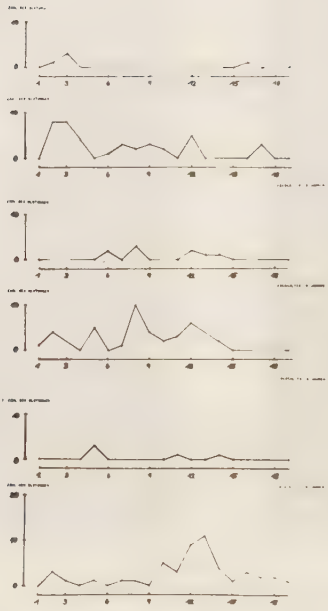

Abb. 4: Häufigkeit von Weichteilblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter im Kopfbereich
a) Gesichtsweichteile
b) im Zahnbereich
c) im Nasen-Rachen-Bereich

(oberer Abbildungsteil: zentrumsferne Patienten
unterer Abbildungsteil jeweils zentrumsnahe Patienten

WEICHTEILBLUTUNGEN IM KOPFBEREICH

BLUTUNGEN PRO PATIENT UND JAHR

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42	ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22
GESICHTSWEICHTEILE		
Alter 1- 6 (Jahre)	2.0	1.0
" 7-12 "	1.1	0
" 13-19 "	0.2	0.1
ZAHN, ZAHNFLEISCH, ZAHNWECHSEL		
Alter 1- 6 (Jahre)	1.1	0.4
" 7-12 "	1.9	0.8
" 13-19 "	0.4	0.2
NASE		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.5	0.6
" 7-12 "	1.4	0.2
" 13-19 "	1.4	0.1

Tab.II: Häufigkeit von Weichteilblutungen im Kopfbereich bei drei Altersgruppen zentrumsnah und zentrumsfern behandelter Patienten.

a)

b)

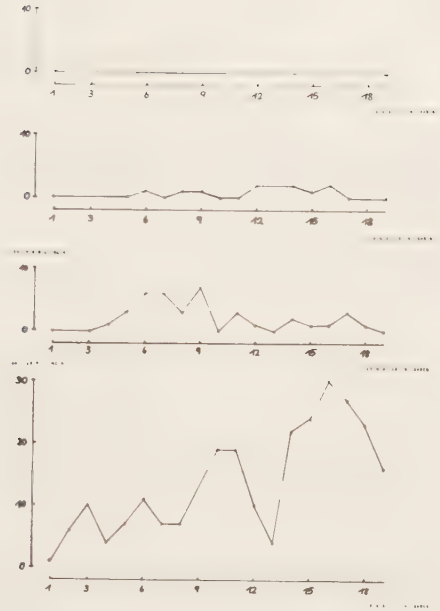

Abb. 5: Häufigkeit von Muskelblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter

a) in den Psoasmuskel
b) in die Extremitätenmuskulatur

(oberer Abbildungsteil jeweils zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil jeweils zentrumsnahe Patienten).

MUSKELBLUTUNGEN

BLUTUNGEN PRO PATIENT UND JAHR

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42	ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22
M. ILEOPSOAS		
Alter 1- 6 (Jahre	0.2	0
" 7-12 "	0.7	0
" 13-19 "	0.6	0
EXTREMITÄTENMUSKULATUR		
Alter 1- 6 (Jahre)	3.5	2.0
" 7-12 "	5.3	3.3
" 13-19 "	8.6	0.7

Tab. III: Häufigkeit von Muskelblutungen bei drei Altersgruppen zentrumsnah und zentrumsfern behandelter Patienten.

a)

b)

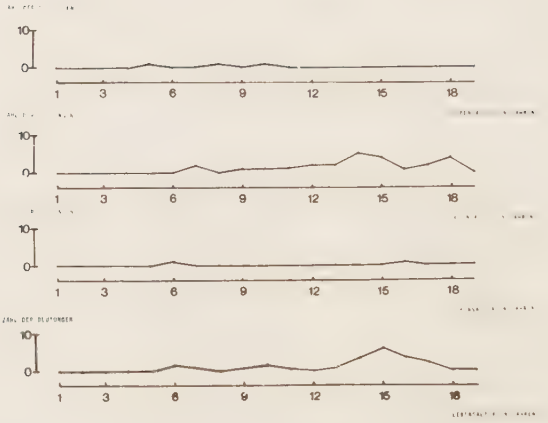

Abb. 6 : Häufigkeit von Gelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter
a) Handgelenk
b) Hüftgelenk

(oberer Abbildungsteil jeweils zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil jeweils zentrumsnahe Patienten).

a)

b)

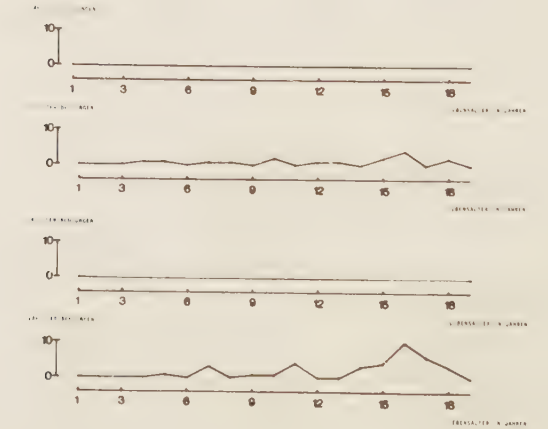

Abb. 7: Häufigkeit von Gelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter
a) kleine Gelenke der oberen Extremitäten
b) kleine Gelenke der unteren Extremitäten

(oberer Abbildungsteil jeweils zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil jeweils zentrumsnahe Patienten).

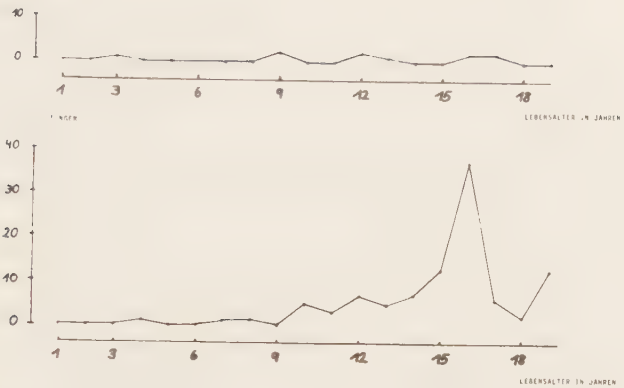

Abb. 8 : Häufigkeit von Schultergelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter
(oberer Abbildungsteil zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

GELENKSBLUTUNGEN (SELTEN BETROFFENE GELENKE)

BLUTUNGEN PRO PATIENT UND JAHR

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42	ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22
HANDGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	0	0.2
" 7-12 "	0.5	0.3
" 13-19 "	1.1	0
HÜFTGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.2	0.2
" 7-12 "	0.4	0
" 13-19 "	1.1	0.1
SCHULTERGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.1	0.2
" 7-12 "	1.2	0.7
" 13-19 "	4.3	0.5
KLEINE GELENKE (OB.+UNT.EXTREMITÄT)		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.3	0
" 7-12 "	1.0	0
" 13-19 "	2.1	0

Tab. IV: Häufigkeit von Gelenksblutungen in selten betroffene Gelenke bei drei Altersgruppen
zentrumsnah und zentrumsfern behandelter Patienten.

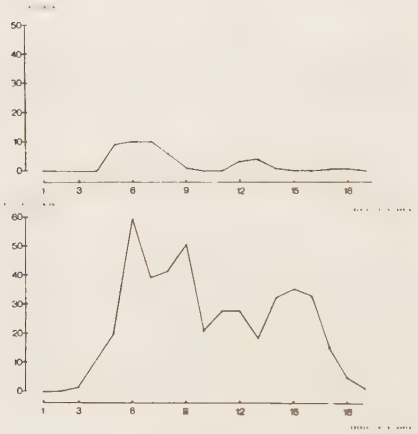

Abb. 9 : Häufigkeit von Sprunggelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter,
(oberer Abbildungsteil zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

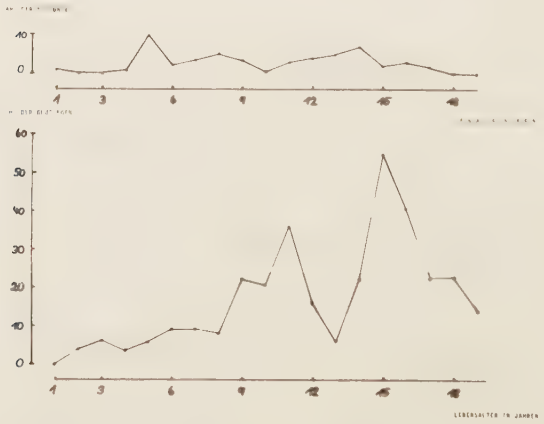

Abb. 10: Häufigkeit von Kniegelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter
(oberer Abbildungsteil zentrumsferne,
unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

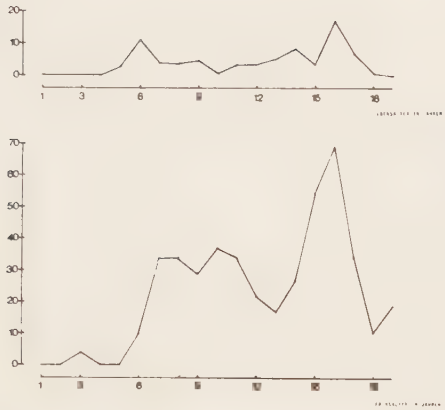

Abb. 11: Häufigkeit von Ellenbogengelenksblutungen in Abhängigkeit vom Lebensalter (oberer Abbildungsteil zentrumsferne, unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

GELENKSBLUTUNGEN (HÄUFIG BETROFFENE GELENKE)

BLUTUNGEN PRO PATIENT UND JAHR

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42	ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22
SPRUNGGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	8.3	3.8
" 7-12 "	14.8	3.5
" 13-19 "	8.3	0.6
KNIEGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	2.6	2.8
" 7-12 "	8.0	3.3
" 13-19 "	10.8	1.6
ELLENBOGENGELENK		
Alter 1- 6 (Jahre)	1.3	2.8
" 7-12 "	13.6	3.2
" 13-19 "	19.5	3.8

Tab. V : Häufigkeit von Gelenksblutungen in häufig betroffene Gelenke zentrumsnah und zentrumsfern behandelter Patienten.

GELENKSDEFORMIERUNGEN

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42				ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22			
Schweregrad	+	++	+++	++++	+	++	+++	++++
ELLENBOGENGELENK								
Patienten (absolut)	23	7	6	2	10	10	3	4
" ("%)	55	17	14	5	45	45	14	18
SPRUNGGELENK								
Patienten (absolut)	13	13	5	2	12	6	1	1
" ("%")	31	31	12	5	55	27	4	4
KNIEGELENK								
Patienten (absolut)	20	11	5	2	9	8	7	5
" ("%")	48	26	12	5	41	36	32	23

Tab. VI : Gelenkdeformierungen der häufig betroffenen Gelenke.
Absolute und relative Häufigkeit von Gelenkdeformierungen,
gegliedert in 4 verschiedene Schweregrade,
jeweils bei zentrumsnahen und zentrumsfernen Patienten.

MUSKELATROPHIEN

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42				ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22			
Schweregrad	+	++	+++	++++	+	++	+++	++++
OBERARM								
Patienten (absolut)	26	8	2	1	15	6	3	0
" ("%")	62	19	5	2	68	27	14	0
UNTERARM								
Patienten (absolut)	35	1	2	1	16	6	1	0
" ("%")	83	2	5	2	73	27	4	0
OBERSCHENKEL								
Patienten (absolut)	25	8	5	3	14	3	3	3
" ("%")	60	19	12	7	64	14	14	14
UNTERSCHENKEL								
Patienten (absolut)	26	9	3	2	14	3	6	0
" ("%")	62	21	7	5	64	14	27	0

Tab. VII : Muskelatrophien der Extremitätenmuskulatur.
Absolute und relative Häufigkeit von Muskelatrophien,
gegliedert in 4 verschiedene Schweregrade
bei zentrumsnahen und zentrumsfernen Patienten.

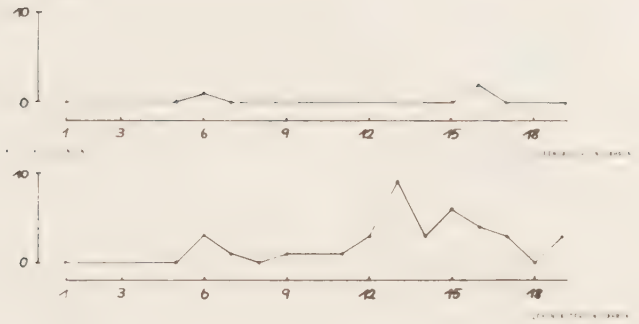

Abb. 12: Häufigkeit von Blutungen in den Urogenitaltrakt in Abhängigkeit vom Lebensalter, (oberer Abbildungsteil zentrumsferne, unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

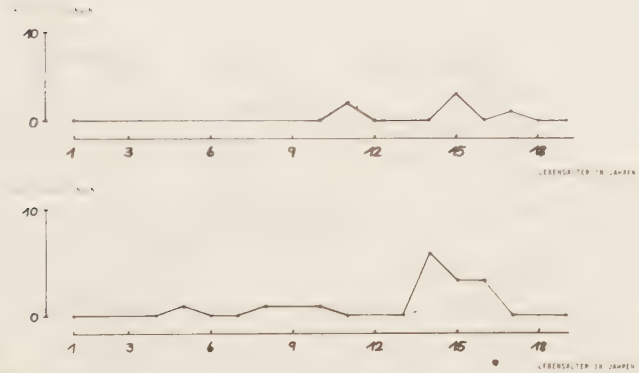

Abb. 13: Häufigkeit von Blutungen in den Magen-Darm-Trakt in Abhängigkeit vom Lebensalter, (oberer Abbildungsteil zentrumsferne, unterer Abbildungsteil zentrumsnahe Patienten).

INTRAABDOMINELLE BLUTUNGEN

BLUTUNGEN PRO PATIENT UND JAHR

	ZENTRUMSNAHE PATIENTEN n = 42	ZENTRUMSFERNE PATIENTEN n = 22
UROGENITALTRAKT		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.3	0.2
" 7-12 "	0.5	0
" 13-19 "	1.6	0.2
GASTROINTESTINALTRAKT		
Alter 1- 6 (Jahre)	0.2	0
" 7-12 "	0.4	0.2
" 13-19 "	0.9	0.4

Tab. VIII: Intraabdominelle Blutungen (Urogenital- und Gastrointestinaltrakt). Blutungshäufigkeit in 3 Altersgruppen, jeweils bei zentrumsnahen und zentrumsfernen Patienten.

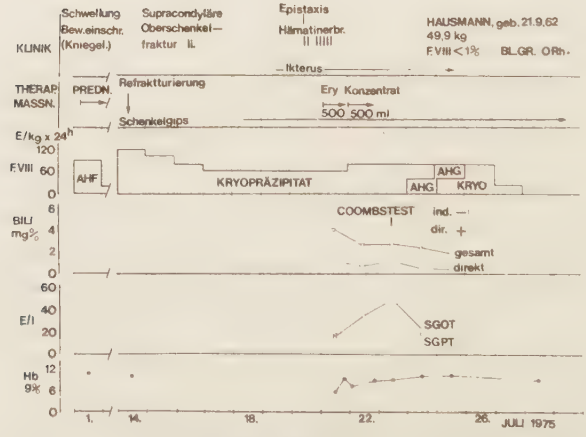

Abb. 14: Nebenwirkungen (Blutungsneigung und Hämolytische Anämie) unter hochdosierter F.VIII-Substitution bei einer Operation.

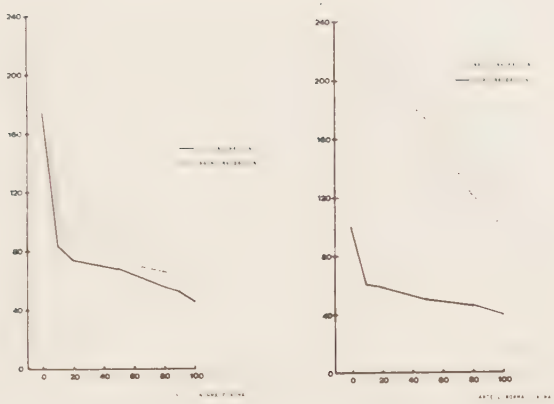

Abb.15 : Plasmatauschversuch (nach 26) zum Nachweis eines F.VIII-Hemmkörpers

Linke Abb.: Keine deutliche Verlängerung der PTT nach Inkubation (kein Hemmkörper-Nachweis)

Rechte Abb.: Deutliche Verlängerung der PTT nach Inkubation (Hemmkörper-Nachweis)

	(absolut)	"(%)"
Patienten mit Hepatits	32/69	46,4
Mehrfachhepatitiden	3/32	9,4
HBs-Ag-positive Hepatitiden	9/32	28,1

Tab. IX: Hepatitishäufigkeit bei Patienten mit Haemophilie A.

Hepatitiden bei leichterer Haemophilie (F.VIII > 3-25%)	7/15	46,7
Hepatitiden bei schwererer Haemophilie (F.VIII <1-3%)	25/54	46,3

Tab.: X: Hepatitisinzidenz bei Haemophilie A- Patienten unterschiedlicher Schweregrade.

G. Zusammenfassung

64 kindliche und jugendliche Hämophilie-A Patienten wurden in einem 8-Jahreszeitraum (1968-1976) nach Einführung der intravenösen Substitutionstherapie untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Trotz bedrohlicher Blutungen (intrakraniell, gastrointestinal, posttraumatisch, urogenital) und größerer Operationen war kein letaler Verlauf zu verzeichnen. Sehr gravierende bleibende Behinderungen traten nur bei einem einzigen Patienten mit sehr ungünstiger Behandlungs-Voraussetzung auf (vgl. hierzu Abb. 1 u. 2).

   Insgesamt hat sich jedoch die Lebenserwartung und die Lebensqualität der haemophilen Kinder durch die Einführung der Substitutionstherapie deutlich gebessert.

2. Trotz Einführung der Substitutionstherapie mit F.VIII-Konzentraten fanden sich bei einigen Patienten Blutungsschäden wie Gelenkdeformierung, schwere Muskelatrophien und eingeschränkte Gelenksfunktion.

3. Eine eindeutige Altersbevorzugung für Spontanblutungen in die Sprung- und Kniegelenke wurde für die Haemophilie-Kinder im Schulalter gefunden, wobei die Sprunggelenkblutungen häufig bereits im Vorschulalter auftreten. Hinsichtlich der Spätfolgen haben gerade diese Gelenke eine besondere Bedeutung.

4. An häufigen Nebenwirkungen wurden Transfusionshepatitis, selten Hemmkörper-Bildung nachgewiesen, jedoch in keinem Fall ein fataler Verlauf.

5. Patienten mit leichteren Haemophilieformen und geringerem F.VIII-Bedarf wiesen die gleich hohe Hepatitis-Inzidenz auf wie Patienten mit hohem F.VIII-Bedarf.

6. Der Vergleich zentrumsnah- und zentrumsfern behandelter Patienten ergab nahezu identische Verteilung von schwerer, mittelschwerer und leichter Haemophilie A. Die Blutungshäufigkeit in sämtliche Muskeln und Gelenke ist bei den fernbehandelten Patienten ausnahmslos geringer. Gerade deshalb ist das häufigere Vorkommen von

schweren Blutungsfolgeschäden (Deformierung der Gelenke, Muskelatrophien und Gelenkfunktionsminderung) bei dieser Patientengruppe ein bedeutender Befund.

7. Als Schlußfolgerung bleibt festzustellen, daß die Therapie von Blutungsereignissen sicherlich noch verbessert werden kann, insbesondere sollte die Zusammenarbeit des Haemophilie-Zentrums mit den behandelnden Ärzten am Wohnort des Patienten weiter intensiviert werden.

H. Literaturverzeichnis

1. Abildgaard, Ch.F.: Current concepts in the management of hemophilia, Sem. in Hematol. XII, No.4, July 1975.

2. Abildgaard, L.F., J.V. Simone and J.Schulman: Steroid treatment of hemophilic hematuria, J.Pediatr.66,117, 1965.

3. Afifi, M.: Spontaneous hemophilia in a genotypically normal female, Acta haemat. 52, 112, 1974.

4. Ashenhurst, J.B., P.L.Langehennig, R.A.Seeler and M.C.Telfer: Hemolytic anemia due to anti-B in antihemophilic concentrates. J.Pediatr. 97, 257, 1976.

5. Barthels, M. und J.Gerstel; Verlauf hämophiler Gelenkblutungen bei ambulanter Substitutionstherapie,Dtsch.med.Wschr.100, 1523, 1975

6. Brinkhous, K.M.: The Hemophilias. International Symposium Washington. The Univ. of North Carolina Press, Chapel Hill, 1964.

7. D'Ambrosia, R.D., K.M.W.Niemann, L.O'Grady and C.W.Scott: Total hipreplacement forpatients with hemophilia and hemorrhagic diathesis, Surg.,Gynecol., Obstetrics, 139, 381, 1974.

8. Deutsch, E.: Die Hemmkörperhaemophilie. Springer 1950.

9. Gadner, H., E.Odenwald, R.Jarofke und H.Riehm: Thrombozyten-funktionsstörung während der hochdosierten Substitutionstherapie bei Haemophilie A. Klin.Wschr. 55,1165,1977.

10. Göbel, U.: Neue Gesichtspunkte bei der Haemophiliebehandlung, Dtsch.med.Wschr. 98,1814, 1973.

11. Graham, J.B., E.S.Barrow, H.R.Roberts, W.P.Webster, P.M.Blatt, P.M.Blatt, P.Buchanan, A.J.Cederbaum, J.P.Allain, D.A.Barrett and H.R.Granlnick: Dominant inheritance of hemophilia A in three generations of women, Blood 46,175, 1975

12. Gross, R.,P.Schöhnerich, Lehrbuch der Inneren Medizin, F.K.Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1973, Kapitel "Hämorrhagische Diathesen" (Verfasser E.Deutsch)

13. Jendritzky, G., E.Bartsch, G.Weseloh und G.Seiler: Einflüsse des Wettergeschehens auf die haemophile Gelenksblutung, Münchn.med.Wschr. 118, 154, 1976

14. Kisker, C.T. and C.Burke: Double blind studies on the use of steroids in the treatment of acute hemarthrosis in patients with hemophilia, N.Engl. J.Med.,282, No.12,1970.

15. Klose, H.J.: Hüftknopfnekrose nach Blutungen in der Leistengegend bei schwerer Haemophilie A, Haemophilie-Symp., Hamburg 1976.

16. Klose, H.J., P.Peller und O.Goetz: Einfluß von F.VIII-Konzentratverbrauch auf die Durchseuchung kindlicher und jugendlicher Haemophilie A- Patienten mit Epstein-Barr-Virus (EBV) Cytomegalie-Virus (CMV), Klin.Wschr. 57, 363, 1979.

17. Klose, H.J., O.Goetz, P.Peller, G.G.Frösner und R.Scheid: Cytomegalie-, Epstein-Barr-, Hepatitis B - Virus-Antikörper und Hepatitis B-Antigene bei kindlichen und jugendlichen Haemophilie-Patienten. Blut 38, 72, 1979.

18. Landbeck, G. und A.Kurme: Aktuelle Probleme der ärztlichen Versorgung Haemophilier, Fortschr.Med.Nr. 90, 542, 1972.

19. Landbeck, G. und A.Kurme: Die haemophile Kniegelenkarthropathie. Mschr. Kinderheilk. 29,118, 1970.

20. Landbeck, G.: Klinik der Haemophilie A und B, Immuno Schriftenreihe, Bd.1974.

21. Landbeck, G.: Aktuelle Aufgaben der klin.Haemophilieforschung, Haemophilie-Blätter, 8., Nr. 2,6, 1974.

22. Landbeck, G. und A.Kurme: Die haemophile Kniegelenkarthropathie, Maschr.Kinderheilk. 118,29, 1970.

23. Landbeck, G. und A.Kurme: Regeln und Richtlinien zur Therapie der Haemophilie. Fortschr.d.Med. Nr. 90, 535, 1972.

24. Landbeck, G.: Beiträge zur Diagnose, zur Behandlung und zum Verlauf von Blutungskrankheiten, Haemophilie-Blätter Nr. 3,2, 1971.

25. Landbeck, G.: Zur Substitutionstherapie der Haemophilie. Haemophilie-Blätter 12,Nr. 1,3, 1978.

26. Lechner, K.: Erworbene Hemmkörper bei Haemophilen. Haemophilie-Blätter 8, Nr. 1,3, 1974.

27. Lechner, K.: Hemmkörperhaemophilie. In Thies, H.A. und G.Landbeck Haemophilie (Schattauer: Stuttgart 1969), 1979.

28. Patek, A.J. and R.P.Stetson: Haemophilie I. The abnormal coagulation of the blood and its relation to the blood platelets.J.Clin.Invest. 15, 531, 1936.

29. Patek, A.J. and F.H.L.Taylor: Hemophilia II. Some properties of os substance obtaines from normal human plasma effective in accelerating the coagulation of hemophilic blood. J.Clin. Invest. 16, 113, 1937.

30. Poól, J.G. E.J.Hershgold and A.R.Pappenhagen: High potency antihaemophilic factor concentrate prepared for eryglobuline precipitate. Nature (London) 203, 312, 1964.

31. Reinsford, S.G. and A.Hall: A three-year study of adolescent boys suffering from haemophilie and allied disorders. Brit.J.Haemat. 24, 539, 1973.

32. Ramsay, D.M. and K.K.Khoo: A five year study of a haemophilia reference centre, J.Clinic.Path. 28,696, 1975.

33. Rasche H., H.Bindewald, W.Köhle, R.Scheck, R.Heinrich und K.Seibert: Notfall-Behandlung von Blutungskomplikationen bei Hemmkörper-Haemophilie mit aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten, Dtsch.med.Wschr. 102, 319, 1977.

34. Rizza, C.R. P.B.A.Kernoff, J.M.Matthews, C.R.McLennan and S.G.Rainsford: A comparison of coagulation factor replacement with and without prednisolone in the treatment of haematuria in haemophilia and Christmas disease. Thrombos.Haemostas. 37, 86, 1977.

35. Rizza, C.R. and J.M.Matthews: Management of the haemophilic child. Arch.Disease in Childhood, 47, 451, 1972

36. Schenk, W.: Therapie von Blutstillungsstörungen im Kindesalter. Pädiatr. Praxis, Heft 3, 166, 1969.

37. Schimpf, K.: Leberhistologie, Hepatitishäufigkeit, HB- und Anti-HB-Frequenz bei Pat. des Haemophiliezentrums, Heidelberg. Symp. Dt.Gesellsch.f.Bluttransfusion und Immunhämatologie, Bad Nauheim 1977.

38. Schramm, W., K.Ackermann und R.Marx: Lokale Blutstillung mit Laserstrahlen bei blutungsgefährdeten Patienten. Haemophilie-Blätter 10, Nr.2, 3, 1976.

39. Schramm, W., G.G.Frösner, R.Scheid und R.Marx: Hepatitis B und Hepatitis) Nicht-A- nicht B bei Haemophilien. Blut 38, 72, 1979.

40. Schwägerl, W., H.Niessner, Ch.Nowotny, E.Thaler und K.Lechner: Synovektomie zur Prophylaxe rezidivierender haemophiler Gelenkblutungen. Dtsch.med.Wschr. 101, 738.

41. Sneepen, O., H.Beck and V.Holsteen: Synovectomy as a prophylactic measure in recurrent haemophilic haema-arthrosis, Acta Paediatr.Scand. 67, 491, 1978.

42. Soni, N.S., A.S.Patel, R.M.Vohra and P.C.Shah: Hemophiliac with Hemolytic Anemia Resulting from Factor VIII Concentrate. Acta haemat. 58, 294, 1977.

43. Stampfli, K.: Leitfaden der Hämophilie. Verlag Hans Huber, Bern, 1971.

44. Storti, E. and E.Ascarl:Surgical and chemical synovectomy. Am.N.J.Acad.Sci. 240, 316, 1975.

45. Storti, E., A.Traldi, E.Tosatti and T.G.Davoli: Synovectomy in haemophilic arthropathy. Acta haemotol. (Basel), 41, 193, 1969.

46. Sutor, A.H. und C.Jesdinsky-Buscher: Blutung bei Haemophilis unter massiver Therapie mit antihaemophilem Globulin. Dtsch.Med. Wschr. 100, 1183, 1975.

47. Ulutin, O.N., A.Ü.Müftüoglu and S.Palamar: Haemophilia A in girl with female sex-chromatin pattern. Thrombos Diathes.haemorrh. 14, 65, 1969.

48. Wright, A.E.: On a method of determining the condition of blood coagulability for clinical and experimental purposes and on the effect of the administration of calcium salts in haemophilia and actual or threatened haemorrhagie. Brit. med. J.2, 223, 1893

J. Lebenslauf

Am 15.1.1950 wurde ich, Ulrike Brigida Graubner, als erste Tochter von Johannes Graubner und seiner Ehefrau Brigida Graubner, geb. Gerdes, in Lüneburg geboren.

In Lüneburg besuchte ich die Grundschule und das neusprachliche Gymnasium. Von 1966 bis 1967 lebte ich ein Jahr lang als Austauschschülerin in Michigan/USA und absolvierte dort die Abschlußklasse einer High School. Im Mai 1969 schloß ich meine Schulausbildung in Lüneburg mit der Reifeprüfung ab.

In Freiburg/Breisgau begann ich im Herbst 1969 Germanistik und Anglistik zu studieren. Zwei Semester später entschloß ich mich zum Medizinstudium. Das vorklinische Studium beendete ich im Oktober 1973 mit der ärztlichen Vorprüfung. Nach dem 1.klinischen Semester in Freiburg ließ ich mich beurlauben, um ein Semester lang in Wien zu studieren. Anschließend setzte ich das Studium zum WS 74/75 an der Universität München fort, wo ich es am 11.2.77 mit der ärztlichen Prüfung beendete.

Vom August 1977 bis zum Januar 1979 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der I. Chirurgischen Abteilung des Städt.Krankenhauses Neu-Perlach (Bauchchirurgie) , in der I.Kinderabteilung (Allgemeinpädiatrie) und in der I.Medizin. Abteilung (Hämatologie) des Städt. Krankenhauses Schwabing.

Im November 1978 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Im Januar 1979 trat ich meine erste Assistentenstelle in der ANÄSTHESIE-Abteilung im Städt. Krankenhaus Neu-Perlach an. Ab Mai 79 arbeitete ich in der I. Kinderabteilung im Städt. Krankenhaus Schwabing, wo mir auf Grund meiner dort verbrachten MA-Zeit eine Aushilfsstelle für einen erkrankten Kollegen angeboten worden war.

Wiederum arbeitete ich auf einer allgemeinpädiatrischen Station (Schwerpunkte: Diab.mell. und Nephrologie) Nach auslaufendem Vertrag erhielt ich im gleichen Haus (in der III. Abteilung) in der Kinderchirurgie bei Herrn Prof. Singer eine Assistentenstelle. Dort war ich bei Kindern im Säuglings- und Kleinkindesalter tätig.

Hauptaufgabenbereich waren neben unfallbedingten Erkrankungen vor allem die Kinderchirurgie von Mißbildungen und Störungen im Bereich der ableitenden Harnwege. Seit Juni 1980 arbeite ich als Wiss.Ass. in der

Universitäts-Kinderklinik München (Direktor: Prof.Dr.Betke)
Es ist mein Wunsch, Fachärztin für Kinderheilkunde zu werden.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.med.K.Betke für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit der Durchführung der Untersuchungen an der Universitäts-Kinderklinik herzlich danken.

Herrn Dr.med.H.J.Klose bin ich für seine wertvollen Hinweise und Ratschläge zur Druchführung und Abfassung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Für die wesentliche Mithilfe bei den Laboruntersuchungen durch Frau M.Brandhuber sowie bei der Niederschrift der Arbeit durch Frau A.Prause und Frau Schwarz möchte ich herzlich danken.